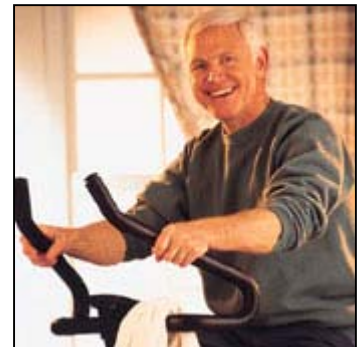


TYPE 2-DIABETES: PATOFYSIOLOGI OG MEDIKAMENTELL BEHANDLING



Innhold

Forord	3
Diabetes mellitus	4
Prevalens av diabetes mellitus i Norge	6
Mangelfull insulinfrigjøring fra betaceller ved type 2-diabetes	8
Insulinresistens og type 2-diabetes	11
Overvekt – den sterkeste risikofaktor	14
Medikamentell behandling av type 2-diabetes	16
Terapeutisk bruk av peroksisom proliferatoraktivert reseptoragonister	25
Inhalerbar insulin for diabetes mellitus	28
Inkretinhormonene GIP og GLP-1 – terapeutisk bruk hos type 2-diabetikere	33
Konklusjon og diskusjon	37
Litteraturliste	41
Etterord	42

Forord

Vi lever i dag i et samfunn hvor tid er lik penger og mosjon er en hobby. Vi er omgitt av McDonald's, Burger King, Deli de Luca og et uvisst antall kebabbutikker. Det er lett å gå til den nærmeste fast food butikken i stedet for å lage mat hjemme. Ungene får færre og færre gymtimer på skolen, mens det blir flere og flere "PC timer" hjemme.

En av konsekvensene er jo at stadig flere blir overvektige her i Norge. Fedme er ikke bare et problem i USA. Vi har en livsstil som innebærer lite aktivitet i hverdagen og et kosthold som er tilpasset timeplanen og lommeboken, ikke etter hva kroppen trenger.

Forekomsten av diabetes øker raskt, både i Norge og i verden ellers. Diabetes i seg selv er en sykdom som gir stor belastning i hverdagen til pasientene, med kostrestriksjon og mange tabletter og sprøyter. For å ikke nevne økt risiko til en rekke andre alvorlige sykdommer.

Vi to er selv av asiatisk opprinnelse og har mange i våre familier som lider av diabetes mellitus. Ofte får vi spørsmål fra dem om diabetes. Vi regner også med at flere og flere pasienter vi møter som leger senere vil være diabetikere. Derfor har vi valgt å skrive en oppgave om diabetes, først og fremst om den medikamentelle behandlingen, som er et område i stadig utvikling.

Vi er interessert i å se på hva slags fordeler man kan få med de nye kommende medikamentene i forhold til de tradisjonelle. Det er jo ønskelig at de nye medikamentene skal være økonomiske i bruk, ha bedre glukoseregulerende effekt, ingen eller få bivirkninger, enkle i bruk og gi bedre compliance og ha god dokumentasjon fra kliniske studier. Alt dette skal vi ha en diskusjon om til slutt.

Først skal vi ta for oss litt generelt om diabetes for å danne grunnlaget for den videre diskusjonen. Så skal vi se på den behandlingen som gis i dag, og deretter se på hva som kommer av medikamenter.

Forhåpentligvis vil vi lære masse om diabetes og behandling av den gjennom denne oppgaven, og vi håper også at oppgaven vil gi en god gjennomgang av diabetesbehandling for andre også.

Oslo, november 2005

Wai Joe Chan
Zahir Hussain Shah

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, også kalt for "sukkersyke" på folkemunnen, er vår vanligste stoffskiftesykdom i Norge. Man tror at sykdommen har eksistert like lenge som menneskeheten selv. Vi har beskrivelser av sykdommen som er over 2000 år gamle.

En ekspertgruppe nedsatt av WHO (1999) har foreslått inndeling i fire hovedgrupper:

- Type 1-diabetes
- Type 2-diabetes
- Andre diabetestyper
- Svangerskapsdiabetes

Type 1-diabetes: Kan debutere i alle aldre og skyldes en absolutt insulinmangel. Årsaken er vanligvis en autoimmun destruksjon av betacellene i de Langerhanske øyer.

Type 2-diabetes: Kan debutere i alle aldre. Sykdommen skyldes en kombinasjon av insulinresistens og manglende kompensatorisk insulinproduksjon.

Andre diabetestyper:

1. Genetiske defekter i betacellefunksjonen
Den vanligste formen er MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), som er en autosomal dominant tilstand karakterisert av en hemmet insulinsekresjon.
2. Genetiske defekter i insulinets virkning
Svært sjelden tilstand som kan ses ved akantosis nigrans.
3. Sykdommer i den eksokrine del av pankreas
Dette representerer skader av pankreas, pankreatitt, svulster, infeksjoner, uttalt cystisk fibrose og hemokromatose og operasjoner hvor en stor del av betacellene ødelegges.
4. Endokrinopatier
Økt produksjon av hormoner som har en antagonistisk virkning til insulin, vil kunne føre til diabetes. For eksempel ved Cushings sykdom, akromegali og glukagonom.
5. Andre
 - a) Diabetes utløst av medikamenter eller kjemikalier.
 - b) Infeksjoner i de Langerhanske øyer.
 - c) Som ledd i andre genetiske syndromer.

Svangerskapsdiabetes: Enhver form for glukoseintoleranse som opptrer i svangerskapet, uavhengig av hvilken type behandling som er nødvendig for å kontrollere blodsukkeret.

Mer om type 2-diabetes

De aller fleste, mellom 80-90%, i Norge som har sykdommen har diabetes mellitus type II, og det er denne typen av diabetes som vi skal konsentrere oss om i denne prosjektoppgaven.

Det er som regel eldre personer som blir rammet av type 2-diabetes og forekomsten øker sterkt med alderen, men sykdommen er ikke lenger uvanlig i yngre aldersgrupper, hvilket betyr at stadig flere skal leve lenger med sin diabetes.

I år 2000 var det på verdensbasis ca. 120 millioner mennesker med type 2-diabetes, og allerede i 2010 er det estimert en økning på 46% i antall tilfeller av diabetes.

Type 2-diabetes er en alvorlig kronisk sykdom og en medvirkende årsak til utvikling av hjerte- og karsykdommer, hjerneslag, nyresvikt, retinopati, diabetisk fotsår og eventuelt amputasjoner. Utviklingen er ofte langsom med diffuse symptomer. Derfor kan det ta lang tid før riktig diagnose stilles. Etiologien til diabetes er en blanding av arvelig disposisjon og miljøfaktorer, men det er fortsatt en del ting som er uklart når det gjelder patofysiologien. Sykdommen skyldes dels *insulinresistens* og dels *nedsatt insulinproduksjon* (disse to temaene skal vi gå nærmere inn på senere i oppgaven).

Ved type 2-diabetes er vår rolle som lege en rådgiver for pasienten, og det er pasienten selv som er sin egen behandler. Behandlingen baserer seg først og fremst på opplæring til egenomsorg. For å holde blodsukkeret på et normalt nivå brukes forskjellige tiltak: Justering av kostholdet, økt fysisk aktivitet og vektreduksjon hvis nødvendig. Når det gjelder justeringen av kostholdet, innebærer det å kutte ned på kjøttprodukter, fete melkeprodukter, og matvarer med mye sukker, samtidig bør man øke inntaket av frukt, grønnsaker, fisk, og kornprodukter.

Mange (ca. 70 %) personer med type 2-diabetes trenger blodsukkersenkende tabletter eller insulin i tillegg. Det er lettere å få til en regulering av blodsukkeret med insulin. For mange personer med type 2-diabetes er ofte blodsukkerreguleringen et stort problem, og derfor velger mange å bruke insulin.

Rundt 175 000 nordmenn har type 2-diabetes. Av disse regner vi med at nærmere halvparten har diabetes uten selv å vite om det. Antall nordmenn med type 2-diabetes er firedoblet de siste 50 år. Hvert år får anslagsvis 6000-7000 nordmenn diagnosen type 2-diabetes.

Det forskes stadig på nye behandlingsmetoder for diabetes. Vi skal gå inn på de gjeldende behandlingsmetodene i dag og så se på hva som er under utvikling.

Diabetes betyr "noe som renner igjennom" og viser til den store urinmengden ved ubehandlet diabetes. Mellitus viser til den søtlige, honningaktige smaken urinen har ved diabetes. Det norske navnet på sykdommen, sukkersyke, har man gått bort fra fordi det fokuserer for mye på sukker i betydning av sukker i maten. I dag er fokus rettet mot sukkerinnholdet i blodet - blodsukkeret. Felles for alle personer med diabetes er at blodet inneholder for mye sukker, man er rett og slett "for søt".

Prevalens av diabetes mellitus i Norge

I følge en undersøkelse fra Tidsskrift for Den norske Lægeforening nr. 11, 2004 er det anslagsvis 90 000 – 120 000 mennesker som har kjent diabetes i Norge. Europeiske studier antyder at antallet med udiagnostisert diabetes er nesten lik antallet pasienter med kjent diabetes. Forekomst av udiagnostisert diabetes i Norge er dårlig kartlagt, og det er anbefalt nye undersøkelser med fastende glukose eller glukosetoleransetest.

Undersøkelsen fra tidsskriftet inkluderte både tidligere publiserte og upubliserte data og er den hittil mest omfattende oversikt over diabetesprevalensen i Norge. Den skiller ikke mellom type 1 og type 2-diabetes. I tillegg har man antatt at all diabetes i aldersgruppene under 30 år er type 1-diabetes.

Det er brukt data fra en landsdekkende registrering av type 1-diabetes for aldersgruppen < 30 år. Data for de øvrige aldersgruppene kom fra ni regionale undersøkelser.

For aldersgruppene 30 år og eldre er de ni regionale undersøkelsene gjennomført fra 1995 til 2001. Det var omtrent 180 000 som var med på undersøkelsene, og mer enn 5000 svarte at de hadde diabetes. Som ventet økte prevalensen sterkt med økende alder. Kvinner hadde gjennomgående lavere prevalens enn menn, gjennomsnittlig aldersjustert prevalens 3,3%, sammenliknet med 3,6% for menn.

Flere studier viser at prevalensen av diabetes øker over tid i mange land, inkludert Norge. Norske data antyder moderat økning i 1990-årene og stor variasjon mellom ulike studier og undergrupper. Resultater er derfor vanskelig å tolke.

Flere faktorer kan påvirke prevalensen av kjent diabetes, blant annet diagnostisk praksis i primærhelsetjenesten, befolkningens andel av etniske grupper med høy forekomst av type 2-diabetes samt dødelighet blant personer med diabetes. Hvis gjennomsnittlig levetid med diagnostisert diabetes øker over tid, vil prevalensen øke uten at antall av nye tilfeller per år (insidensraten) øker. Gjennomsnittlig levetid med kjent diabetes kan øke hvis diabetesdiagnosen stilles tidligere i sykdomsforløpet, eller ved at dødeligheten blant dem med diabetes reduseres, for eksempel på grunn av bedre behandling. I Norge vet vi lite om utviklingen av dødelighet blant personer med diabetes de siste årene. Det er grunn til å tro at den kraftige nedgangen i dødelighet av hjerteinfarkt i Norge i 1990-årene også gjelder personer med diabetes.

Estimert prevalens av diabetes i Norge for personer under 30 år	
Aldersgrupper (år)	Prevalens (%) ¹
Kvinner	
0 – 9	0,1
10 – 19	0,3
20 – 29	0,5
Menn	
0 – 9	0,1
10 – 19	0,3
20 – 29	0,5
Totalt	0,3
¹ Avrundet gjennomsnittstall, beregnet via kumulative insidensrater	

Kilde: "Hvor mange har diabetes mellitus i Norge?"
- Tidsskrift for Den norske lægeforening, nr.11, 2004

Prevalens (%) av kjent diabetes i 9 nyere undersøkelser i Norge										
Alders- grupper (år)	Eiger- sund 1998	Tromsø 2001	HUNT ¹ 1995/7	Kvinner og kreft 1996/9 ²	HUSK ^{3,4} 1997/9	Opp- land ⁴ 2001	Hed- mark ⁴ 2000/1	HUBRO ^{4,5} 2000	MoRo ⁶ 2000	Gjennomsnittlig diabetesprevalens (%) ⁷ og 95% KI
Kvinner										
30 – 39	0,4	-	0,7	-	-	0,2	0,6	1,0	1,5	0,7 (0,6 - 0,9)
40 – 49	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	1,7	1,6	2,0	4,0	1,1 (1,0 - 1,2)
50 – 59	2,4	2,0	2,1	1,8	-	-	-	-	4,2	1,9 (1,8 - 2,0)
60 – 69	4,3	4,2	4,2	2,2	-	4,8	6,6	4,1	4,9 ⁸	3,2 (3,1 - 3,5)
70 – 79	9,6	7,3	9,1	6,3	6,6	6,3	8,6	5,1	-	7,6 (7,1 - 8,1)
80+	13,1	10,6 ⁹	12,4	-	-	-	-	-	-	12,4 (11,1 - 13,7)
Menn										
30 – 39	0,5	0,4	0,7	-	-	1,0	1,0	1,1	1,5	0,8 (0,6 - 1,0)
40 – 49	1,6	1,8	1,3	-	1,4	2,2	3,3	3,0	3,0	1,8 (1,6 - 1,9)
50 – 59	3,8	3,9	3,1	-	-	-	-	-	7,3	3,5 (3,1 - 3,9)
60 – 69	6,0	4,9	5,0	-	-	4,6	7,7	6,9	9,6 ⁸	5,7 (5,3 - 6,2)
70 – 79	10,9	7,2	8,4	-	7,7	5,8	9,9	8,8	-	8,3 (7,7 - 8,9)
80+	13,6	13,3 ⁹	11,1	-	-	-	-	-	-	11,5 (10,0 - 13,1)
Totalt prevalensestimert for menn og kvinner 30 år og eldre, alders- og kjønnsjustert til Norges befolkning 2002: 3,4 ¹⁰										
¹ Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag ² Der en aldersgruppe var representert i både 1996/7 og 1998/9, er det brukt gjennomsnittet av de to prevalensene. Eldste aldersgruppe var 70 - 74 år ³ Helseundersøkelsene i Hordaland ⁴ Estimerer skalert til aldersgrupper basert på lineær intra-/ekstrapolering ⁵ Helseundersøkelsene i bydeler i Oslo ⁶ Mosjon på Romsås ⁷ Summen av alle med diabetes dividert med summen av alle som svarte per kjønns- og aldersgruppe over alle undersøkelser (x100) ⁸ Mosjon på Romsås (MoRo): 60 - 67 år ⁹ Tromsø: 80 - 89 år ¹⁰ Separat for kvinner ble gjennomsnittlig aldersjustert prevalens 3,3 %, og for menn ble den 3,6 %										

Kilde: "Hvor mange har diabetes mellitus i Norge?" - Tidsskrift for Den norske lægeforening, nr.11, 2004

Høy forekomst av diabetes blant innvandrere fra Sør-Asia

I 2000 var det utført en helseundersøkelse av 2513 personer i bydelene Romsås og Furuset i Oslo (MoRo-prosjektet). Undersøkelsen viste at innvandrere fra sørasiatiske land som India, Pakistan og Sri Lanka har betydelig høyere diabetesforekomst enn etniske nordmenn og andre vesteuropeere. Resultatene viser følgende forekomst av diabetes i aldersgruppen 30-59 år:

27,5 % kvinner fra Sør-Asia

2,9 % vestlige kvinner

14,3 % menn fra Sør-Asia

5,9 % vestlige menn

Altså har mer enn én av fire innvandrerkvinner og én av sju innvandrer menn fra de sørasiatiske landene diabetes. Forekomsten av diabetes omfatter både diabetes som var kjent på forhånd og diabetes som ble diagnostisert som følge av undersøkelsen. Det ble tatt flere prøver av blodsukker, men ikke glukosetoleransetest. Muligens hadde undersøkelsen vist enda høyere tall om glukosetoleransetest også ble utført.

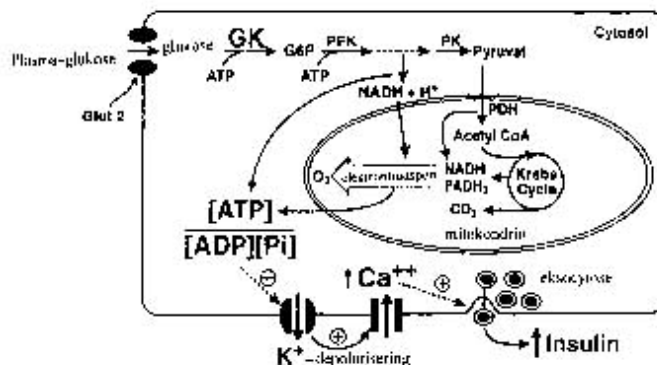
Mangelfull insulinfrigjøring fra betaceller ved type 2-diabetes

Insulinfrigjøring reguleres av blodglukosenivået, og reguleringen er avhengig av glukosens metabolisme i betacellene. Glukoseindusert insulinfrigjøring er både kvalitativt abnorm og kvantitativt redusert ved type 2-diabetes. Denne mangelfulle insulinfrigjøring ved type 2-diabetes skyldes både genetiske og miljømessige årsaker.

Glukosens effekt på insulinfrigjøringen

Følsomheten for glukose er for en stor del betinget av de forhold som styrer glukosemetabolismen i betacellene. Ved metabolisme av glukose skjer det en økning av cytoplasmatisk ATP og minskning av cytop. ADP, og det er dette som initierer insulinfrigjøringen. Økningen av cytoplasmatisk ATP stenger de ATP-avhengige kaliumkanalene i betacellenes cellemembran. Stengingen leder til depolarisering av cellemembranen, hvilket i sin tur leder til åpning av spenningsavhengige Ca^{++} kanaler. Dette gir influks av ekstracellulært kalsium, og cytoplasmatisk kalsium øker. Denne økningen er et signal til insulinfrigjøring.

Skjematisk illustrasjon av glukosens metabolisme i betacellen og koblingen til insulinfrigjøring



- Glut 2 = glukosetransportør type 2
- GK = glukokinase
- PFK = fosfofruktokinase
- G6P = glukose-6-fosfat
- PK = pyruvatkinase
- PDH = pyruvatdehydrogenase

Enzymkinetikken for den betacellespesifikke glukokinaseenzymet (GK) bestemmer dose-respons-forholdet for glukosemetabolismen. Enzymets affinitet for glukose øker betraktelig ved konsentrasjonsnivåer umiddelbart over fasteblodsukternivået, derfor har glukokinase fått navnet "betacellens glukosensor".

Insulinfrigjøringen kan deles inn i "fase 1" og "fase 2". Fase 1 er den som vi har omtalt ovenfor, med fosforylering av glukose via glukokinase. Dette øker den cytoplasmatiske ATP-kvoten, som igjen stenger for de ATP-avhengige kaliumkanalene. Etter dette trinnet stimulerer glukose insulinfrigjøring også via andre, til dels ukjente mekanismer (fase 2).

For eksempel vil en ved intravenøs hurtig glukosetilførsel se en rask økning av insulinfrigjøring (fase 1), og deretter en suksessiv økning av frigjøringen (fase 2). Det har vært vist at produksjon av glutamat fra glukose i betacellenes mitokondrier kan forsterke det signalet for frigjøring som initieres av forhøyet cytoplasmatisk kalsium. Glutamat akkumuleres langsomt i betacellene, og det er en av mulige forklaringer på tidsavhengigheten av insulinsvaret på glukose. Men et endelig svar på hva som betinger tidsavhengigheten finnes dog ikke.

Glukosenivået regulerer i tillegg, sammen med andre faktorer, også biosyntese av insulin og replikasjon av betacellene. Biosyntesen av insulin skjer via forstadiet proinsulin, som spaltes i betacellene til insulin og C-peptid før frigjøring. På samme måte som ved insulinfrigjøring er glukosens regulering av biosyntese og replikasjon koblet til metabolismen av glukose i betacellene.

Potenserende og inhiberende faktorer

Glukosens påvirkning på betacellene står for den grunnleggende reguleringen av insulinfrigjøringen. Følsomheten for glukose potenserer hovedsakelig av gastrointestinale hormoner og av parasympatisk aktivering. Gastrointestinale hormonene "Glucagon-like peptide" (GLP-1) og "gastric inhibitory polypeptide" (GIP) sekreseres i forbindelse med måltidene. Disse sammen med acetylkolin, som frigjøres ved kolinerge nerveterminaler i Langerhans øyvev, potenserer glukoseindusert insulinfrigjøring.

Det finnes en rekke inhiberende faktorer. Først og fremst lavt blodsukkernivå, som hyperpolariserer cellemembranen via åpning av de ATP-avhengige kaliumkanalene hemmer insulinfrigjøring. Hormonene somatostatin og galanin og sympatikusaktivisering medierte via betacellenes alfaadrenerge reseptorer hemmer også insulinfrigjøringen.

De potenserende og inhiberende faktorer virker hovedsakelig via modulering av signalsubstanser i adenylatsyklasesyklisk AMP og/eller fosfatidylinositol-systemet. Endelig synes alfaadrenerge agonister å hemme eksocytose av insulin direkte.

Abnorm insulinfrigjøring ved type 2-diabetes

Ved etablert type 2-diabetes er det enighet om at insulinfrigjøringen er redusert og på flere måter abnorm (se tab. 1). Studier av nyere dato viser dog redusert insulinfrigjøring også i forkant av etablert diabetes. Mangelfull insulinfrigjøring ved type 2-diabetes skyldes både genetiske og miljømessige årsaker.

Tabell 1 – Abnormiteter i glukoseindusert insulinfrigjøring ved type 2-diabetes

- Redusert 1. fase
- Redusert 2. fase
- Redusert forsterkende effekt av glukose av den insulinfrigjøring som andre stimuli (for eksempel arginin og glukagon) kan gi
- Økt ratio av sirkulerende proinsulin til insulinkonsentrasjon i plasma
- Uregelmessigheter i de normale oscillasjonene av insulinfrigjøringen

Genetiske årsaker til redusert insulinfrigjøring

Ut i fra hva man kjenner til i dag, er den genetiske predisposisjonen for type 2-diabetes hovedsakelig koblet til redusert og/eller unormal insulinfrigjøring. Selv om man har klart å avdekke noen gener ved visse diabetiske tilstander, som f.eks. punktmutasjon i glukokinasegenet ved MODY 2, gjenstår det fortsatt en del arbeid igjen i dette området. Noe som har gjort dette arbeidet vanskelig, er biologiske forandringer ved langvarig diabetisk tilstand. Mange gener forandrer sin ekspresjon i betacellene pga. kronisk hyperglykemi og andre diabetesassosierte metabolske abnormiteter. Det er derfor vanskelig å skille hva som er resultat av genetisk predisposisjon fra miljøbetingete årsaker.

Miljøbetingede årsaker til redusert insulinfrigjøring

Langvarig diabetisk tilstand kan gi både funksjonelle og strukturelle skader på betaceller. Det er 3 faktorer som er av betydning i den diabetiske tilstanden som kan skade betacellene: *overstimulering*, *glukotoksisitet* og *lipotoksisitet*.

Overstimulering kan finne sted hvis betacellenes insulinproduksjon ikke er nok til å erstatte det insulinet som frigjøres, som kan skje ved insulinresistens og hyperglykemi. I dyreforsøk har man vist at overstimulering av betaceller ikke bare gir funksjonelle og reversible negative effekter, men også irreversible effekter. Overstimulering kan være en årsak til dannelse av amyloid i Langerhans øyvev, som er typisk for type 2-diabetes, og som gir negativ effekt på insulinfrigjøringen. Å stimulere betacellene farmakologisk (med sulfonylurea) ved type 2-diabetes kan derfor være lite gunstig på lang sikt. Å motkjempe insulinresistens og dermed overstimulering av betaceller kan derfor være et bedre terapeutisk alternativ.

Med glukotoksisitet menes de direkte negative effekter av glukosemolekyler og glukosemetabolitter. Dannelse av endeprodukter fra langkommet glykosylering er negativt for betacellefunksjonen. En annen ting er at det ved økt glukosenivå dannes mer frie oksygenradikaler.

Ikke-esterifiserte fettsyrer har en stimulerende effekt på insulinfrigjøring. Men det er også vist at langtidseksponering for forhøyede nivåer av ikke-esterifiserte fettsyrer også kan hemme insulinfrigjøringen og insulinproduksjonen, som kan være koblet til økt oksidasjon av fettsyrer i betacellene. Dessuten er det påvist at forhøyet konsentrasjon av ikke-esterifiserte fettsyrer kan gi akkumulasjon av triglyserider i betacellene, og at det i enkle dyremodeller kan føre til apoptose.

Miljøfaktorer som kan ha negative effekter på betaceller:

1. **Overstimulering** – Følge av insulinresistens og hyperglykemi
2. **Glukotoksisitet** – Negative effekter av glukosemetabolitter
3. **Lipotoksisitet** – Negative effekter av forhøyede fettsyrenivåer

Insulinresistens og type 2-diabetes

Økt insulinresistens ser ut til å være sentralt både i det metabolske syndrom, ved nedsatt glukosetoleranse og ved de fleste tilfeller av type 2-diabetes. Med økt insulinresistens forstår vi et redusert insulinmediert glukoseopptak i perifert vev, spesielt i muskulatur.

Insulinresistens (eller redusert insulinfølsomhet) bestemmes og påvirkes av arv og miljø. Det er økt forekomst av insulinresistens både hos friske slektninger til personer med type 2-diabetes, hos friske barn av hypertonikere og hos ubehandlede og behandlede hypertonikere.

Hvorvidt det er insulinresistensen i seg selv eller den kompensatoriske hyperinsulinemien som er forklaringen på den økte forekomst av hjerte- og karsykdom er fortsatt uklart, men mye tyder på at insulinresistensen er det primære. Overvekt og særlig abdominal fedme øker insulinresistensen, mens økt fysisk aktivitet reduserer den. Det er også påvist at sigarettøyking øker insulinresistensen.

På langt nær alle personer med insulinresistens utvikler type 2-diabetes. Hvis insulinresistensen kompenseres med en økt insulinproduksjon, vil glukosemetabolismen være normal. Dersom den endogene insulinproduksjonen reduseres i forhold til det økte behovet, utvikles en relativ insulinmangel. Dette vil føre til nedsatt glukosetoleranse og evt. til type 2-diabetes.

Metabolsk syndrom

Forskjellige helseorganisasjoner har forskjellige kriterier for å diagnostisere denne tilstanden. Følgende er WHO's definisjon av metabolsk syndrom:

- Insulinresistens
 - nedsatt glukosetoleranse
 - eller type 2-diabetes
- sammen med to eller flere av følgende:
- Hypertensjon ($BT \geq 140/90$ mmHg)
 - Forhøyet nivå av plasma-triglyserider ($\geq 1,7$ mmol/l) og/eller lavt HDL-kolesterol ($< 0,9$ mmol/l hos menn, $< 1,0$ mmol/l hos kvinner)
 - Abdominal fedme (midje-hofte-ratio $> 0,90$ hos menn, $> 0,85$ hos kvinner) og/eller BMI > 30 kg/m²
 - Mikroalbuminuri (≥ 20 µg/min eller albumin-kreatinin-ratio ≥ 30 mg/g)

Nedsatt glukosetoleranse

De diagnostiske kriterier vi bruker for klassifikasjon av nedsatt glukosetoleranse og diabetes er fastlagt etter studier av mikrovaskulære komplikasjoner og i befolkningsgrupper med svært høy prevalens av type 2-diabetes. Grensen mellom nedsatt glukosetoleranse og diabetes er satt til det blodglukosenivå som førte til retinopati i disse gruppene. Det ser ut til at forekomsten

av nedsatt glukosetoleranse øker betydelig. En dansk undersøkelse fant at ca 15% av alle 55 åringer hadde nedsatt glukosetoleranse.

De diagnostiske grenser vi opererer med sier lite om risikoen for å utvikle hjerte- og karsykdom. Personer med nedsatt glukosetoleranse er nesten like utsatt for kardiovaskulær sykdom og for tidlig død som personer med diabetes. Ca. 1/3 av personene med nedsatt glukosetoleranse vil i løpet av 10 år utvikle en type 2-diabetes. Risikoen for dette er større jo høyere to-timers verdien er ved en glukosetoleransetest.

I tabellen nedenfor kan man se de grenseverdiene man har satt mellom en tilstand med nedsatt glukosetoleranse og åpen diabetes mellitus.

Nedsatt glukosetoleranse vs. diabetes mellitus

Nedsatt glukosetoleranse	Venøst plasma/serum	Kapillær prøve (plasma)
Fastende verdi	< 7,0 mmol/L	< 7,0 mmol/L
2 timers verdi etter inntak av 75 g glukose	≥ 7,8 og <11,1 mmol/L	≥ 8,9 og < 12,2 mmol/L
Diabetes mellitus		
Fastende verdi	≥ 7,0 mmol/L	≥ 7,0 mmol/L
2 timers verdi etter inntak av 75 g glukose	≥ 11,1 mmol/L	≥ 12,2 mmol/L

Patofysiologi av insulinresistens

Viseralfett, også kalt sentral eller abdominalfett, er metabolsk forskjellig fra subkutan fett. Viseralfett er resistent mot den antilipolytiske effekten av insulin og kan derfor frigjøre for store mengder av frie fettsyrer. Overskudd av sirkulerende frie fettsyrer fører til insulinresistens i leveren og i musklene. I leveren vil økte mengder av sirkulerende frie fettsyrer føre til økt glukoneogenese, og i muskler vil det føre til nedsatt insulinmediert glukoseopptak.

Økt fettmengder i seg selv fører også til insulinresistens på adipocyttnivå. Når fettcellene blir for store, klarer ikke de å lagre mer lipider. Fett vil da bli lagret i muskler, leveren og betacellene i pankreas, som igjen fører til insulinresistens i disse organene.

Sentral fedme fører til økte nivåer av sirkulerende frie fettsyrer, og visceral fettakkumulasjon kalles for lipotoksisitet. Viseralfett produserer også store mengder 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 (11-beta HSD-1), et enzym som konverterer inaktiv kortison til den biomekanisk aktive kortisol. Glukokortikoider er kjent for å regulere fettfordistribusjon og –metabolisme, og den intracellulære regenerering av kortisol i viseralfett danner en lokal syklus som fremmer sentralfedme og insulinresistens.

Ved insulinresistens ser man økt atherosklerose pga. av hyperkoagulasjon, nedsatt fibrinolyse og den toksiske kombinasjonen av endotelialskade av kronisk subklinisk inflammasjon, oksidativ stress og hyperglykemi. Abdominalt fettvev frigjør flere adipocytokiner assosiert med inflammasjon, endotelial dysfunksjon og trombose, slik som

plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1), tumornekrosefaktor alfa (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), resistin og angiotensinogen.

Nitrogenoksid (NO) kontrollerer vaskulærtonus i frisk endotelium, spesielt vaskulær dilatasjon. NO forhindrer endotelialskade pga. økt blodstrømstrykk. NO hjelper også til å redusere inflammasjon og plateaggregering. Ved insulinresistens ser man økt nivå av CRP og nedsatt NO-nivå. CRP er som kjent et markør for inflammasjon, men det er også vist at CRP i seg selv har en rolle i inflammasjonsprosessen. TNF- α øker LDL-bindingen til endotelium, og LDL vil omsider bryte seg ned i endoteliet, bli oksidert, for så å bli tatt opp av makrofager til å danne atherosklerotisk plakk. PAI-1 hemmer fibrinolyse, og økt nivå av PAI-1 kan derfor føre til økt formasjon av nye plakk eller ekspansjon av eksisterende plakk.

Sentralfedme er også assosiert med nedsatt produksjon av adiponektin. Adiponektin er en adipocyttderivert protein som har beskyttende effekt. Den øker insulineffekten, har en antiinflammatorisk effekt på endotelium og hjelper til å fjerne frie fettsyrer og triglyserider fra sirkulasjonen.

Insulinresistens:

- økt insulinresistens synes å være arvelig
- insulinresistens er assosiert med: hypertensjon, adipositas, hyperlipidemi
- røyking og lav fysisk aktivitet disponerer for insulinresistens
- reduksjon av overvekt reduserer insulinresistensen
- fysisk aktivitet reduserer insulinresistensen, uavhengig av vektreduksjonen

Overvekt – den sterkeste risikofaktor

Overvekt er den sterkeste risikofaktoren for utviklingen av type 2-diabetes som vi kjenner til. Økende kroppsvekt er assosiert med en nedgang i insulinfølsomhet og en reduksjon av glukosetoleranse.

Ifølge WHO er overvekt definert med en Body Mass Index, BMI, lik eller over 25 kg/m². Undersøkelser har vist at risikoen for utvikling av type 2-diabetes øker diagonalt fra en BMI på 22-23 kg/m². F.eks. har man i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) registrert en betydelig økning i forekomst av diabetes parallelt med økningen i vekt.



Risikoen øker i takt med graden og varigheten av overvekt i voksen alder. Men det er ikke bare totalmengden av fettmassen som bestemmer risikoen, man må også ta hensyn til den anatomiske fordelingen. En økning i abdominalt fett øker risiko for utvikling av diabetes også hos personer med normal BMI.

Men det må også nevnes at til tross for den sterke relasjonen mellom overvekt og diabetes, er ikke alle personer med type 2-diabetes overvektige. Ca. 75-80%, dvs. 4 av 5 type 2-diabetikere har en forhøyet BMI. I tillegg får kun 20% av personer med høy BMI og/eller høy midje/hofteratio diabetes. Dette er fordi diabetes utvikles vanligvis som følge av et samspill mellom arvelige faktorer og miljøfaktorer. Det er også viktig å se på forekomsten av diabetes hos slektninger når man skal vurdere et individs risiko.

Overvektighet er også svært uheldig for personer med allerede etablert diabetes. Overvekt øker behovet for insulin og medikamenter. I tillegg øker risikoen av koronar hjertesykdom. Risikofaktorene for hjerte- og karsykdom forverres også.

Ulempene av overvekt for personer med etablert diabetes:

- Øker insulinresistens
 - Øker behovet for medikamenter og insulin
- Forverrer andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom
 - Øker blodtrykk
 - Forverrer dyslipidemi (lavt HDL-kolesterolnivå, høyt triglyseridnivå, økning i små, tette, aterogene LDL-partikler)
- Predisponerer for mikro- og makrovaskulær sykdom

Betydningen av vektreduksjon

Vektreduksjon øker insulinfølsomhet og reduserer høyt blodsukker, blodtrykk, dyslipidemi og behovet for medikamenter. Studier har vist at energirestriksjon bedrer blodsukkerkontroll innen få dager.

Effekten av kostendringer på blodsukkerkontroll tapes etter hvert pga. økning i energiinntak, selv om man beholder en viss vektreduksjon. Sammenlignet med andre overvektige er det vanskelig, om ikke vanskeligere, for type 2-diabetikere å oppnå varig vektreduksjon. Dette er

delvis fordi hyperinsulinemi øker appetitten, og fordi insulin og sulfonylurea øker kroppsvekten. I tillegg har de fleste pasientene vært eksponert for en viss kostveiledning da diagnosen ble stilt, og de befinner seg i vedlikeholdsfasen der videre vektreduksjon kan være meget vanskelig å oppnå. Når en unormal høy kroppsvekt først har blitt etablert, vedlikeholdes den av sammensatte prosesser i sentralnervesystemet. Etter en periode med vektreduksjon er tilbakefall derfor vanlig.

Behandlingen bør siktes mot en moderat vektreduksjon, ca. 5-10% fra utgangsverdien, selv om en normal vekt ikke er nådd. Det bør bemerkes at urealistiske mål om vektreduksjon kan være uheldig for overvektige pasienter, da det kan føre til frustrasjon og tvil om behandlingen. Dessuten vil blodsukkerkontroll og insulinresistens forbedres allerede ved moderat vektreduksjon. Vektreduksjonsfasen på 3-12 måneder følges av vedlikeholdsfasen. Opprettholdelse av redusert eller nåværende vekt er et like viktig mål for behandlingen som vektreduksjon.

I denne sammenheng kan vi nevne en studie som ble publisert i 2000, The Finnish Diabetes Prevention Study, hvor 522 personer i alderen 40 - 65 år deltok. De hadde redusert glukosetoleranse og høy kroppsmasseindeks (BMI med middelerdi på 31 kg/m²). Deltakerne i intervensjonsgruppen fikk individuell rådgivning med målsetting å redusere vekten med 5 %, fettinntaket til 30 % og inntaket av mettet fett til 10 % av daglig næringsinntak. I tillegg skulle de ha 30 minutter moderat fysisk aktivitet daglig. Gjennomsnittlig varighet var 3,2 år. Man fant at intervensjonsgruppen hadde en diabetesrisiko på 15 %, mens placebogrubbens risiko var 38 %. Beregninger viser at fem personer må behandles i fem år for å forebygge diabetes hos én person. En moderat vektreduksjon på ca. 5% kombinert med kostholdsendring og fysisk aktivitet ga altså en signifikant lavere diabetesrisiko.

Medikamentell behandling av type 2-diabetes

Hovedmålene i diabetesbehandling er å gi personer med diabetes et best og lengst mulig liv, hvor fysiske, psykiske og sosiale ulemper av sykdommen reduseres til et minimum, og å forebygge akutte komplikasjoner og senkomplikasjoner.

Man kan dele diabetesbehandling inn i 4 i denne rekkefølgen:

- Motivering og undervising
- Kosthold
- Mosjon og livsstilsveiledning
- Medikamenter

Legens rolle er først og fremst en konsulent og en veileder. Det er pasienten, eventuelt sammen med pårørende, som må ta hovedansvaret for mestring av sykdommen. Alle som har diabetes trenger informasjon om prinsippene for god kost. Den kosten de bør bruke er sunn for alle, og av den grunn kan hele familiens kosthold ofte tilpasses den som har diabetes.

De fleste med nyopptaget type 2-diabetes er overvektige. Ved overvekt er vektreduksjon ofte det viktigste i diabetesbehandlingen. Selv med betydelig forhøyet blodglukose kan kostregulering med vektreduksjon være tilstrekkelig til å nå behandlingsmålene.

Fysisk aktivitet hos diabetikere har en rekke positive effekter. Fysisk aktivitet senker blodglukose, har positiv effekt på andre risikofaktorer (som de kardiovaskulære), hjelper til vektreduksjon og bedrer insulinvirkningen.

Men selv med riktig kosthold, tilstrekkelig mosjon og endring av livsstil er det noen ganger fortsatt ikke nok for en tilfredsstillende blodglukoseregulering. Hos mange er også endringer av kosthold og livsstil såpass vanskelig at det ikke engang er realistisk. Type 2-diabetes er dessuten en progressiv sykdom som før eller senere vil vanligvis kreve mer enn kostbehandling. Men det er viktig å være klar over at selv med medikamentell behandling, er fortsatt motivering for kostomlegging og vektreduksjon et viktig moment i behandlingen.

PERORALE ANTIDIABETIKA

Det er vanlig tradisjon at man begynner medikamentell behandling med tabletter før *insulin*, og kombinasjon av flere blodglukosesenkende medikamenter er ofte nødvendig. Vi vet i dag lite om hvilke kombinasjoner som er best. Det viktigste er å finne fram til en kombinasjon der behandlingsmålet blir nådd, samtidig som pasienten kan tolerere behandlingen.

Forekomst av hypoglykemi og bivirkninger veier tungt når preparater skal velges, særlig når behandlingsalternativene ellers er såpass like. Man kan kombinere de fleste perorale antidiabetika bortsett fra sulfonylurea og repaglinid, men det anbefales at man vanligvis ikke benytter mer enn to forskjellige perorale midler samtidig.

Vi har i dag følgende typer antidiabetika som er godkjent for bruk i Norge:

Metformin (Glucophage, Metformin)

Metformin er et effektivt og billig legemiddel med en lav bivirkningsprofil. Det er i dag førstevalg ved medikamentell tilleggsbehandling av type 2-diabetes når kost- og mosjonstiltak ikke lenger er tilstrekkelig for å holde blodsukkeret nede. Metformin er et lite vannløselig molekyl som distribueres raskt til kroppens celler og vev etter peroralt inntak. Metformin virker i hovedsak ved at det hemmer glukoneogenesen og glukolysen i lever, men det er publisert data som sannsynliggjør at også det perifere glukoseopptaket og glukoseforbruket øker. GLUT-1-transportkapasiteten i muskelceller økes av metformin.

Metformin senker ikke blodsukkeret hos ikke-diabetikere og er avhengig av tilstedeværelse av insulin for å utøve sin effekt. Den blodglukosesenkende effekten er like stor som for sulfonylureapreparatene, med en senkning av fastende glukose på gjennomsnittlig 2-3 mmol/l. Metformin i monoterapi gir ikke hypoglykemi og heller ikke vektøkning.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) startet i 1977 og ble avsluttet i 1997. Den inkluderte til sammen 5102 pasienter med nyoppdagede type 2-diabetes og omfattet til sammen 53.000 pasientår. På grunnlag av denne studien anbefales metformin som førstevalg hos overvektige. Hos normalvektige kan det også være et førstevalg.



Metformin "HEXAL"

Metformin var det eneste medikamentet som påvirket dødeligheten i UKPDS, og det kan derfor tenkes at det også har effekter på andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdommer enn blodsukker alene.

Ved behandling med metformin er det en reduksjon i blodets innhold av frie fettsyrer og triglyserider. Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men det er mulig at metformin øker insulinfølsomheten og påvirker nedbrytingen av VLDL. Studier på mennesker med og uten type 2-diabetes har vist økt fibrinolytisk aktivitet og reduksjon av plasminogenaktivator-inhibitor (PAI-1). Type 2-diabetes og insulinresistens er som kjent assosiert med hyperkoagulabilitet, og metformin kan derfor muligens redusere risikoen for intravaskulær trombedannelse.

Preparatet kan gi gastrointestinalt ubehag i form av diare og kvalme, særlig ved høye doser. Bivirkningene kan reduseres ved langsom opptapping. Preparatet skal brukes med forsiktighet ved nyre- eller leveraffeksjon. Bruk av metformin ved begge tilstander kan lede til økt laktatkonsentrasjon i blodet og dermed føre til laktacidose. (Pasienter som er overvektige har ofte lett forhøyde verdier av ALAT og ASAT. Dette skyldes som regel fettinfiltrasjon i leveren som en del av det metabolske syndrom og er ingen kontraindikasjon mot metformin.) I tillegg er hjertesvikt og nylig gjennomgått hjerteinfarkt kontraindikasjoner for metforminbehandling pga. risikoen for hypoksi med økt dannelse av laktat.

Metformin kan kombineres med alle andre blodglukosesenkende preparater. En kombinasjon av metformin og sulfonylurea kan synes å være fornuftig, da de sammen angriper begge årsakene til type 2-diabetes, nemlig insulinresistens og insulinmangel. En tidlig kombinasjonsbehandling kan redusere HbA1c med inntil 2%. Det jobbes nå med å introdusere kombinasjonstabletter av disse på markedet, og preliminare data over effekten virker lovende.

Metformin kan også kombineres med insulin. Ved tillegg av metformin til overvektige pasienter med type 2-diabetes som allerede bruker insulin, kan man vente en reduksjon av HbA1c på 1-2%, samtidig som insulindosene ofte kan reduseres noe. Omvendt, hvis man legger til insulinbehandling hos pasienter som er dårlig regulert med metformin alene, kan man også se en tilsvarende reduksjon i HbA1c.

Andre fordeler med metformin/insulinkombinasjonen er at man ikke ser den samme vektøkningen som med sulfonylurea/insulinkombinasjonen, og at forekomsten av hypoglykemi synes også å være minst med metformin/insulin.

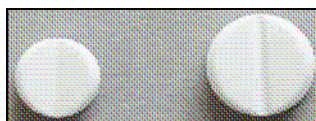
Insulinfrisettere:

Sulfonylurea (SU) (Amaryl, Apamid, Mindiab, Glibenclamid)

Disse preparatene virker ved å stimulere betacellene til økt insulinsekresjon. Den blodglukosesenkende effekten er like stor som for metforminpreparatene, med en senkning av fastende glukose på vanligvis 2-3 mmol/l. Men i motsetning til Metformin kan preparatene i denne gruppen kan gi alvorlige hypoglykemier. SU kan kombineres med alle andre blodglukosesenkende medikamenter unntatt repaglinid.

UKPDS viste at SU kan gi redusert risiko for mikrovaskulære komplikasjoner, og reduserer muligens også risikoen for makrovaskulære komplikasjoner.

SU binder seg til et reseptormolekyl på betacellene. Når SU bindes til denne reseptoren, stenges kaliumkanalene, og cellemembranen depolariseres. Derved oppstår kalsiumtransport inn i cellen, og insulin utskilles. Et problem med SU er at det induserer frisetting av insulin også ved lave blodsukkerverdier, og derfor kan uriktig bruk av SU føre til *alvorlig hypoglykemi*. Maksimal effekt av SU ses vanligvis etter 2-4 timer, men pga. langsom utskillelse kan dosering én gang i døgnet gi tilstrekkelig effekt.



Glibenclamid "rationpharm"

Tidlig i forløpet av type 2-diabetes er insulinfrisetterne SU og glinider aktuelle dersom pasienten ikke tåler metformin eller hvis metformin er kontraindisert. Dessuten ved utilstrekkelig effekt av metformin alene, kan insulinfrisettere gi god tilleggseffekt.

UKPDS fant noe uventet økt mortalitet i en undergruppe som fikk metformin i kombinasjon med SU. Likevel anses denne kombinasjonsbehandlingen til å være forsvarlig, da en ikke kunne fullt ut forklare hvorfor man fant en økning i mortalitet, og mest sannsynlig var det et helt tilfeldig funn. Studier på effekten av SU i kombinasjon med glitazoner har også vist gode resultater. Glitazoner øker insulinfølsomheten (se for øvrig kapitlet om PPAR og glitazoner), og SU-indusert insulinfrisetting kan derfor gi tilstrekkelig blodsukkersenkende effekt.

Glinider: Repaglinid (NovoNorm) / Nateglinid (Starlix)

Glinider er, som SU, insulinfrisettere. De stimulerer betacellene til økt insulinsekresjon og har en blodglukosesenkende effekt. De virker hurtigere og har mer kortvarig effekt enn SU. De gir sannsynligvis mindre hypoglykemier enn sulfonylurea og mindre gastrointestinale bivirkninger enn metformin. De tas kun til måltider. Preparatet kan kombineres med metformin og NPH insulin, men ikke med sulfonylurea.

Glinidene virker på liknende måte som SU. De induserer insulinfrigjøring ved å påvirke cellemembranen i betacellene. Men de har betydelig raskere innsettende effekt og kortere virketid enn SU. Effekten er dessuten glukoseavhengig. Effekten avtar ved lave blodsukkerverdier, og risikoen for alvorlige episoder med hypoglykemi avtas derfor. Som nevnt, tas disse preparatene kun i forbindelse med måltider, og en oppnår to gunstige effekter: rask insulinfrisetting og mindre risiko for hypoglykemi mellom måltidene og om natten.

Repaglinid har minst like god effekt på blodsukkeret som SU, men Nateglinid synes å ha noe mindre effekt på HbA1c enn SU, metformin og glitazoner. SU og glinider har minimal effekt på lipider og blodtrykk. Det synes å være like høy forekomst av lette og moderate episoder med lavt blodsukker med repaglinid som ved SU, men alvorlige hypoglykemier synes å være sjeldnere. Nateglinid har en enda mer glukoseavhengig effekt enn repaglinid, og derav også mindre risiko for alvorlig hypoglykemi.

Glinider metaboliseres i lever til hydroksy- og karboksydervlater, og en må derfor her også vise forsiktighet ved leversvikt. Men repaglinid utskilles imidlertid ikke gjennom nyrene og kan brukes selv ved alvorlig nyresvikt.



NovoNorm Nordisk

Monoterapi med glinider og SU er forbundet med vektøkning, men denne vektøkningen ser ut til å være noe mindre blant dem som startet med glinider som første medikament for sin diabetes. Dersom pasienten har brukt andre blodsukkersenkende medikamenter før oppstart av glinider, ser det ikke ut til å gi noen forskjell i vektøkning. Sannsynligvis medvirker perioder med lett reduserte blodsukkerverdier til denne vektutviklingen ved at pasienten venner seg til å småpise for å holde blodsukkeret oppe.

Ved behandling med glinider vil mange oppleve det som en lettelse å kunne hoppe over et måltid uten å tenke på faren for å få for lavt blodsukker. Men på den andre siden kan hyppigere inntak av blodsukkersenkende medikamenter være mer slitsomt for noen. Glinider dekkes ikke over blå resept, men legen kan søke trygdekontoret om dekning av utgiftene.

Bivirkninger av metformin er vanligvis doseavhengige. Ved å kombinere metformin og repaglinid, eventuelt SU, kan en oppnå tilstrekkelig blodsukkersenkende effekt samtidig som bivirkningene er akseptable. Nateglinid er bare registrert for bruk ved utilstrekkelig effekt av metformin. Repaglinid er registrert for bruk både som førstevalgspreparat og som tilleggsbehandling ved utilstrekkelig effekt av metformin.

Andre perorale antidiabetika:

Acarbose (Glucobay)

Acarbose er en α -glukosidasehemmer som hemmer nedbrytningen av di-, oligo- og polysakkarider lokalt i tarmen. Dette bidrar til en svakere og lengre blodsukkerstigning etter måltidene. Ved type 2-diabetes, hvor den første fasen av insulinsvaret mangler, vil acarbose kunne gi en blodsukkerstigning som er bedre tilpasset insulinsekresjonen. Den blodglukosesenkende effekten er svakere enn for de andre perorale medikamentene. Preparatet gir ikke hypoglykemi i monoterapi.

Ved hypoglykemi i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, er det viktig at man inntar glukose (druesukker) eller vanlig sukker fordi acarbose hemmer nedbrytningen av

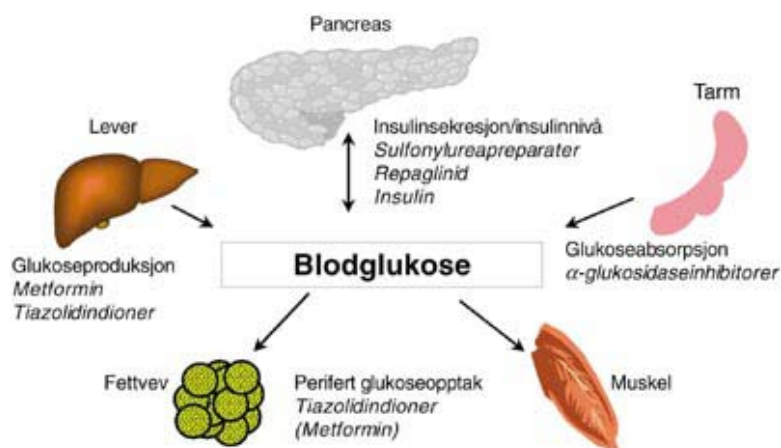
sammensatte sukkerarter og derved ikke gir den raske stigningen av blodglukosenivået man ønsker ved føling. Acarbose har størst virkning på måltider med stivelse og sukrose, mens effekten på nedbrytingen av maltose og laktose er begrenset. Man skal ha lave startdoser. Hvis man ikke spiser, sløyfer man tabletten.

Problemet med acarbose er høy forekomst av gastrointestinale bivirkninger i form av luft og diare. Dette kan reduseres ved langsom doseøkning. Bivirkningene svekkes også ofte over tid. Acarbose kan kombineres med alle andre blodglukosesenkende medikamenter.

Type 2-diabetes skyldes en kombinasjon av insulinresistens og relativ insulinmangel. Teoretisk vil en α -glukosidasehemmer kunne avlaste betacellene ved nedsatt glukosetoleranse og derved bidra til å forebygge eller forsinke utviklingen av type 2-diabetes. I et nylig avsluttet randomisert og placebokontrollert studie (STOP-NIDDM) fikk personer med nedsatt glukosetoleranse 100 mg acarbose 3 ganger daglig over 3 år. Sammenlignet med placebo fant man en relativ risikoreduksjon for overgang til type 2-diabetes på 25% ved bruk av acarbose. Dersom andre studier bekrefter dette funnet, kan indikasjonsområdet for dette medikamentet tenkes å bli utvidet.

Glitazoner (Tiazolidindioner): Rosiglitazon (Avandia) / Pioglitazon (Actos)

Dette er en ny gruppe medikamenter som øker følsomheten for insulin og kalles derfor ofte for "insulin sensitiserers". Det første medikamentet i gruppen (troglitazon) var levertoksisk og er derfor ikke i bruk lenger. Medikamentene påvirker vesentlig PPAR- γ intracellulært. De senker blodglukose på linje med andre perorale medikamenter. I tillegg har de en viss effekt på lipidstoffsiftet. (Se eget kapittel om PPAR og glitazoner senere i oppgaven)



Glukosenivået bestemmes av glukoseproduksjonen i leveren, glukoseabsorpsjonen fra tarmen og insulinregulert glukoseopptak i perifere vev, først og fremst muskulatur. Glukosenivået stimulerer insulinproduksjonen i pancreas og insulin senker glukosenivået. Figuren viser hvordan ulike antidiabetika (kursiv) påvirker viktige organer som regulerer glukosenivået ved type 2-diabetes

INSULINBEHANDLING

Etter en tids behandling med bare kost og peroral antidiabetika vil mange pasienter med type 2-diabetes ikke klare å få til en tilfredstillende blodsukkerregulering. Årsaken er at det etter hvert oppstår et økende misforhold mellom den endogene insulinproduksjonen og insulinresistensen. Man bør da vurdere å starte med insulinbehandling.

Dersom man ikke kan være sikker på at den tidligere behandling med kost og/eller peroral antidiabetika har vært tilstrekkelig ($HbA_{1c} < 7,5 \%$), og pasienten får diabetiske komplikasjoner som retinopati, nefropati, nevropati eller diabetiske fotsår, kan dette også være en indikasjon for å starte insulinbehandling.

Insulin kan deles i fire grupper:

Hurtigvirkende insulinanalog (insulin lispro (Humalog), insulin aspart (NovoRapid))

Hurtigvirkende insulinanalog er et modifisert humaninsulin. Virkningen er raskt innsettende slik at preparatet kan injiseres umiddelbart før måltid. Virkningstiden er kortere enn for humaninsulin (ca. 3-5 timer). Preparatene fungerer godt i insulinpumpe.

Hurtigvirkende humaninsulin (Actrapid, Humulin, Insuman Rapid)

Klar, nøytral løsning som begynner å virke etter ca. 30 minutter og har en maksimal virkning etter ca. 1-3 timer. Effekten er stort sett opphørt etter 5-8 timer.

Middels langsomtvirkende insulin (Humulin NPH, Insulatard, Insuman Basal)

Dette er uklare suspensjoner av insulin i krystallinsk form. Middels langsomtvirkende NPH-insulin fremstilles ved bruk av protamin. Virkningen kommer etter ca. 1 ½ time med maksimal virkning etter 4 - 12 timer. Det er ingen effekt etter 24 timer. Noen pasienter har meget langvarig effekt av NPH insulin og kan få nattlige hypoglykemier selv om de kun benytter en morgendose.

Langsomtvirkende insulinanaloger (insulin detemir (Levemir), insulin glargin (Lantus))

Disse insulinene er utviklet for å gi en "flatere" profil, dvs. serumnivå som er mest mulig jevnt over døgnet. Pr. i dag er to preparater godkjent i Norge, men de er ikke refundert på blå resept (refusjon søkes av spesialist i indremedisin). Glargin doseres en gang pr. døgn, mens detemir som regel må doseres to ganger. De kan brukes både som del av mangeinjeksjonsbehandling og som basalinsulin sammen med perorale antidiabetika. Langtidsvirkende analoger gir færre nattlige hypoglykemier. De er dyrere enn NPH insulin, og deres endelige plass er ennå ikke etablert.

Faste blandinger av hurtigvirkende og middels langsomtvirkende

Disse markedsføres for å tilfredsstille behovet for både hurtig og langsom effekt.

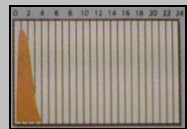


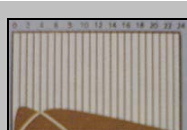

Blanding av hurtigvirkende og middels langtidsvirkende human insulin:

- Mixtard 10, 20, 30, 40, 50
- Insuman Comb 25

Blanding av hurtigvirkende og middels langtidsvirkende insulinanalog:

- NovoMix 30
- Humalog Mix 25

Virkningsprofilen til tilgjengelige insulinpreparater i Norge

Type insulin	Handelsnavn	Innsettende effekt	Maksimal effekt	Ingen effekt etter ca.	
Hurtigvirkende insulinanalog	NovoRapid Humalog	10–20 min	1/2–2 t	3–5 t	
Hurtigvirkende human insulin	Actrapid Insuman Rapid Humulin Regular	1/2 t	1–3 t	8 t	
Middels langtidsvirkende insulin	Insulatard Insuman Basal Humulin NPH	1 1/2 t	4–12 t	24 t	
Blanding av hurtig- og middels langtidsvirkende human insulin	Mixtard 10, 20, 30, 40, 50 Insuman Comb 25	1/2 t	2–8 t	24 t	
Blanding av hurtig- og middels langtidsvirkende insulinanalog	NovoMix 30 Humalog Mix 25	10–20 min	1–4 t	24 t	

Kilde: ”Diabetes håndboken” - Terje Møinichen, Ingvild Grendstad, 2004. Gyldendal.

Insulinbehandling fører oftest til en moderat reduksjon av triglyseridnivået, mens HDL-kolesterolnivået øker lett eller forblir uendret. Nivået av LDL-kolesterol er vanligvis uendret. Reduksjonen i mengden triglyserider kan til en viss grad utebli på grunn av vektøkning (se senere).

Det kan være gunstig å kombinere insulin og perorale antidiabetika. En del pasienter finner det enklere å starte insulinbehandling når en forholdsvis liten insulindose gis i tillegg til de tablettene de allerede bruker. En kveldsdose NPH-insulin kombinert med perorale antidiabetika er ofte tilstrekkelig.

Insulinpenner og injeksjonsteknikk

I dag bruker de fleste insulinpenner ved insulinbehandling. Penner kan brukes til hurtigvirkende, middels langsomtvirkende insulin og faste blandinger. Det finnes penner som benytter utskiftbare insulinampuller og ferdigfylte sprøyter eller engangspenner. Penner kan leveres for nesten alle insulin typer. Hovedfordelen er at de er enkle å bruke. Det finnes så mange alternativer på markedet



Innovo

at det er vanskelig for den enkelte lege å ha full oversikt. Det anbefales at man lærer seg en til to godt slik at man kan gi god veiledning om disse.

Virkningstidene for insulin angis vanligvis for subkutan injeksjon. Insulinet injiseres ved at man løfter opp en liten hudfold og setter kanylen inn på skrå (ca. 45 grader). Dersom det subkutane fettlaget er tykt, kan man sette kanylen vinkelrett på huden. Kanyler finnes i lengder fra 5-12 mm, hvor de mest brukte er 6 og 8 mm.

På grunn av absorpsjonstiden bør man som hovedregel sette det hurtigvirkende insulinet på magen og det langsomtvirkende på låret. Ved et todoseregime kan man utnytte ulikheten i oppsugingshastigheten ved å sette morgendosen på magen og kveldsdosen på låret. Det er viktig at injeksjonsstedene både på mage og lår varieres for å unngå infiltrater.



Penmate



NovoPen 3



NovoPen Junior



NovoLog Mix 70/30 FlexPen

Insulinpumpe

Insulinpumper gir en kontinuerlig subkutan insulintilførsel. Som regel benyttes en hurtigvirkende insulinanalog. Insulinampullen i pumpen er koblet til en slange som ender i en subkutan beliggende plastkanyle. Pumpen kan stilles inn slik at basaldosen varierer hver time i døgnet basert på den enkelte pasientens behov. Måltidsdosene må settes som ved flerinjeksjonsbehandling ved at man aktiviserer pumpen.

Behandling med insulinpumpe kan vurderes i følgende situasjoner:

- Gjentatte insulinsjokk til tross for at andre aktuelle behandlingsmetoder er forsøkt
- Dårlig metabolsk kontroll
- Mikroalbuminuri
- Manifest organskade (progrederende retinopati, albuminuri)
- Nattlige hypoglykemier eller problemer med høy fastende blodglukose
- Ønske hos pasienten om å prøve insulinpumpe

Mulige problemer ved insulinbehandling

Selv om insulinbehandlingen er blitt svært god med moderne hjelpemidler som humant insulin, insulinanaloger, penner og egenmåling av blodsukker, er det fortsatt vanskelig for de aller fleste personer med diabetes å oppnå normalt blodsukker. Det skyldes hovedsakelig at det hurtigvirkende insulinet virker for sent og for lenge, at basalinsulinet ikke gir en jevn plasmakonsentrasjon av insulin og at virkningen av en gitt dose varierer fra person til person og fra dag til dag.

Mange pasienter som begynner med insulinbehandling kan oppleve å gå opp noen kg i vekt. Dette skyldes delvis at glukosurien forsvinner, delvis at den energikrevende glukoneogenesen i lever reduseres og dels at insulin har en viss anabol effekt. Som tidligere nevnt synes en kombinasjonsbehandling med insulin og metformin å gi mindre vektøkning enn insulinbehandling alene.

Når blodglukoseverdiene er redusert etter start av insulinbehandling, må man av og til redusere insulindosen. Dette skyldes at insulinresistensen avtar med fallende blodglukose. Det er derfor viktig å være oppmerksom på tegn på hypoglykemi. Men dette er som regel et lite problem hos pasienter med type 2-diabetes. Hovedårsaken til dette er at de fleste av disse har uttalt insulinresistens. De har også en bevart egenproduksjon av insulin som kan hemmes ved lave blodglukoseverdier. Men ved langvarig type 2-diabetes kan egenproduksjonen svekkes, og hypoglykemi kan da bli et økende problem. Tynne pasienter med type 2-diabetes har som regel mindre insulinresistens, og hypoglykemi ved insulinbehandling kan oppstå hyppigere hos disse.

Pasienter med stor overvekt har som regel betydelig nedsatt insulinfølsomhet, slik at de må benytte store doser insulin, ofte mer enn 100 IE per døgn. Flerinjeksjonsbehandling med hurtigvirkende insulin kan da være et godt alternativ. Hvis det er mulig bør insulinbehandlingen kombineres med metformin. Selv ved optimal bruk av alle tilgjengelige behandlingstilbud blir en del av disse pasientene aldri godt regulert.

Terapeutisk bruk av peroksisom proliferatoraktivert reseptoragonister

Transkripsjonsfaktoren peroksisom proliferatoraktivert reseptorer (PPAR) påvirker reguleringen av flere sentrale gener i karbohydrat- og fettstoffsiftet. Det er funnet 3 PPAR isoformer, PPAR α , PPAR γ og PPAR δ .

PPAR α finnes hovedsakelig i vev hvor det foregår aktiv fettsyrenedbrytning (som i lever, brunt fett, nyre, hjerte og skjelettmuskler), og PPAR γ finnes for det meste i hvitt og brunt fettvev, med lavere nivåer i hjerte- og skjelettmuskulatur. Man kan også finne PPAR α og γ i vaskulær endotelium, vaskulær glattmuskulatur og i makrofager. PPAR δ finnes i de fleste vev.

PPAR α regulerer gener som er involvert i fettsyreopptak og α -oksidasjon, inflammasjon og vaskulær funksjon. PPAR γ regulerer gener for fettsyreopptak og γ -lagring, inflammasjon og glukosehomeostasen. PPAR δ regulerer gener for fettsyremetabolismen, inflammasjon og makrofaglipidhomeostasen.

I 1970-årene ble fibrater brukt til lipidbehandling. Etter nærmere forskning viste det seg at fibrater virket ved å aktivere PPAR α . Fibrater ble funnet til å ha en rekke positive kardiovaskulære effekter, som lavere plasmatriglyserider og VLDL og økt HDL kolersterol. Senere utviklet man **glitazoner**, preparater strukturelt analogt med fibrater, som aktiverer PPAR γ . Effekten var bl.a. redusert insulinresistens, blodsukkernivå, insulininnivå og nivået av frie fettsyrer. Det er derfor glitazoner er nå blitt sett på som et spennende alternativ til konvensjonelle diabetesmedikamenter.

Insulinresistens finner sted lenge før klinisk åpen diabetes. Insulinresistens er ofte forbundet med fedme, spesielt viseral fett. Dysfunksjonelle fettceller er resistente mot den antilipolytiske effekten av insulin og fører til kronisk elevasjon av frie fettsyrer i plasma. Dette fører igjen til insulinresistens i lever og skjelettmuskulatur, med redusert glukoseopptak og økt glukoneogenese. Dysfunksjonelle fettceller produserer også store mengder av cytokiner som øker insulinresistens, inflammasjon og atherosklerose. Insulinsensitiverende cytokiner som adiponektin blir også redusert.

Syntetiske ligander for PPAR γ er spesielt interessante for type 2-diabetesbehandling fordi de gjenoppretter sensitiviteten for insulin. PPAR-agonister har direkte effekt på lipidmetabolisme i fettvev, med sekundæreffekt på lipid- og glukosemetabolisme i lever og skjelettmuskulatur. PPAR γ -agonister fremmer differensieringen av adipocytter, og de gjør at frie fettsyrer blir tatt opp i subkutan fettvev i stedet for viseral fettvev. Nivå av frie fettsyrer blir dermed redusert, med mindre insulinresistens som resultat. Aktivering av PPAR γ øker også glukosetransportproteinene GLUT1 og -4 på cellemembran og fremmer dermed glukoseopptaket i lever og skjelettmuskulatur og lavere nivå av blodglukose. Det er også mulig at PPAR γ kan gjenopprette insulinsensitiviteten ved å redusere TNF- α og ved å øke adiponektin.

Det første glitazonet som ble tatt i klinisk bruk var troglitazon. Men pga. sjeldne, men svært alvorlige leverbivirkninger, ble troglitazon aldri tatt i bruk i Europa. De to glitazoner som er registrert for bruk i Norge er pioglitazon og rosiglitazon. Verken i de prekliniske eller i de

kliniske studiene som er gjort, har det vært observert tilsvarende leverbivirkninger med pioglitazon eller rosiglitazon.

Derimot har man funnet andre bivirkninger, som vektøkning, ødemutvikling og lett reduksjon i hemoglobinnivå (kan skyldes økning av plasmavolumet). Vektøkningen som er rapportert ligger på ca. 1-4 kg pr. år. Man antar at vektøkningen skyldes delvis bedret blodsukkerregulering, mindre glukosuri og derved mindre energitap i urinen. Delvis skyldes det også væskeretensjonen og økning av subkutan fett. Noen pasienter får betydelig væskeretensjon med ødemutvikling, og forverring av hjertesvikt har vært observert. Glitazoner er derfor kontraindisert for pasienter med NYHA klasse III og IV kardialstatus. Ødemtendensen er mest uttalt når glitazoner kombineres med insulin, og det er en av grunnene til at denne kombinasjonen ikke er godkjent i Norge.

Pioglitazon

Hos pasienter med type 2-diabetes som bruker pioglitazon, fant man nedsatt HbA1c og fastende blodsukkernivå. Den reduserer hepatisk glukoseproduksjon og øker perifer glukoseutskillelse ved insulinresistens. Den forbedrede glykemiske kontrollen er assosiert med reduksjon i insulinkonsentrasjon, både fastende og etter måltid. Ingen direkte effekt på betacellefunksjonen. Preparatet gir reduksjon i total mengde plasmatriglyserider og frie fettsyrer, økning i HDL-kolesterolnivået, men ingen økning i LDL.

Rosiglitazon

Rosiglitazon senker blodsukkernivået ved å redusere insulinresistens i fettvev, skjelettmuskulatur og lever. Den glukosereduserende effekten kommer gradvis, med tilnærmet maks. reduksjon i fastende plasmaglukose etter ca. 8 uker. Insulinresistensen reduseres og betacellefunksjonen i pankreas forbedres. Den forbedrede glykemiske kontrollen er også forbundet med en signifikant reduksjon av frie fettsyrer.

Det foregår for tiden et visst antall studier for å forske videre på glitazons effekt på progresjonen av type 2-diabetes. En av disse er for eksempel "Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications (DREAM) trial". Studiet tar sikte på å teste om Ramipril (ACE-hemmer) og/eller Rosiglitazon kan forhindre utviklingen fra insulinresistens til åpen type 2-diabetes. Studiet er regnet med å være ferdig i april 2007.

Indikasjoner og bruk:

Både pioglitazon og rosiglitazon er indisert som oral monoterapi til pasienter med type 2-diabetes, spesielt for overvektige pasienter med utilstrekkelig kontrollert med kosthold og fysisk aktivitet og hvor metformin ikke er egnet pga. kontraindikasjon eller intoleranse.

De er også indisert som kombinasjonsbehandling til pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross maksimal tolerert dose av oral monoterapi med enten metformin eller sulfonylurea. I kombinasjon med metformin kun til overvektige pasienter, i kombinasjon med sulfonylurea kun til pasienter som viser intoleranse overfor metformin eller når metformin er kontraindisert. Peroral trippelterapi kan også forsøkes som i kombinasjon med metformin og sulfonylurea hos pasienter (spesielt overvektige) som har utilstrekkelig glykemisk kontroll tross peroral dualterapi.

Andre fordeler av PPAR-agonister

Det er funnet flere potensielle positive effekter av PPAR-agonister hos pasienter med diabetes, i tillegg til deres effekt på insulinsensitiviteten og glukosereguleringen.

Regulering av dyslipidemi

Over 70% av pasienter med type 2-diabetes har også en viss grad av dyslipidemi, med forhøyede triglyserider og redusert HDL kolesterolnivå. I et studie utført i Storbritannia, "The U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)", har vist at dyslipidemi var et viktigere faktor for utvikling av koronarsykdom enn HbA1c-verdi. Med tanke på at opptil 80% av pasienter med type 2-diabetes dør av kardiovaskulære komplikasjoner, viser jo dette at glykemisk kontroll alene ikke er nok.

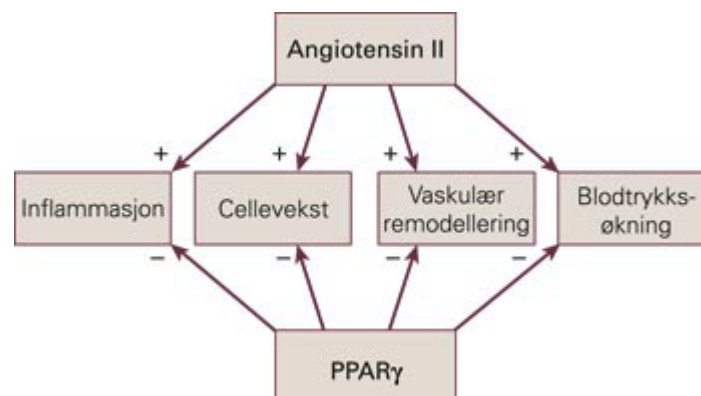
Det er velkjent at selektive PPAR α -agonister virker positivt på dyslipidemi. Men det er funnet holdepunkter for at også PPAR γ -agonister hjelper mot dyslipidemi, selv om glitazoner som er tilgjengelige på markedet i dag har forskjellige virkninger på dette området: Pioglitazoner øker HDL kolesterolnivå og reduserer triglyserider. De tilgjengelige data indikerer at rosigitazoner øker nivåene av både LDL-kolesterol og HDL-kolesterol, mens triglyseridnivået påvirkes lite. Det er bevis på at Pioglitazoner reduserer triglyseridnivået ved å øke nedbrytningsraten av triglyserider i stedet for å nedsette hepatisk produksjon. Behandling med glitazoner hjelper også postprandial lipidmetabolismen.

Antiinflammatorisk effekt av PPAR-agonister

PPAR-agonister har også den fordelen av å være en antiinflammatorisk agent. Aktivisering av PPAR α hemmer gener for inflammasjonsreaksjon ved å supprimere nukleærfaktor-kB, signalomformer og transkripsjonsaktivator, og aktivator protein-1 signaler. Nedregulering av aktivator protein-1 fører til inhibering av trombinindusert produksjon av endotelin-1 i arteriell endotelium, nedsatt produksjon av IL-6 og COX-2 og nedregulering av induserbar NO syntase i makrofager. Induserbar NO syntase er ansvarlig for produksjon av store mengder av NO, som kan være toksisk og proinflammatorisk. Aktivisering av PPAR α i lever minker IL-1-indusert CRP ekspresjon og IL-6-stimulert fibrinogen ekspresjon.

Antiaterosklerotisk effekt av PPAR-agonister

Effekten av PPAR γ motvirker mange av effektene av angiotensin II som er en sentral aktør i ateroskloseutviklingen. Det er derfor også knyttet stor interesse for PPAR γ -agonisternes potensielle antiaterosklerotiske effekter. Det er beskrevet flere potensielt gunstige effekter av glitazoner på den aterosklerotiske prosess, slik som bedret endotelfunksjon, redusert proliferasjon av glatte muskelceller i karveggen og reduksjon av tumornekrosefaktor- α



Inhalerbar insulin for diabetes mellitus

I motsetning til diabetes mellitus type 1, krever diabetes type 2 ikke-insulinkrevende behandling, inkludert orale antidiabetika, kostholdsendringer og daglig fysisk aktivitet. Men etter hvert som sykdommen progredierer, må også de fleste pasientene med DM type 2 bruke daglige insulininjeksjoner.

I dag finnes det store mengder av varierte injiserbare insulinprodukter på markedet. Disse skiller seg fra hverandre ved deres ulike farmakokinetiske profiler. Noen av disse produktene er korttidsvirkende (3-5 timer), mens andre har mer langtidsvirkning (24-36 timer).

Siden den gang man startet å behandle diabetes med insulin har man gjort forsøk på å finne ikke-invasive metoder på insulintilførsel. Men slike ikke-invasive metoder, særlig forsøk på oral- eller nasaltilførsel av insulin, har ikke vært noen suksess. Hovedproblemet var selve biologien: både det nasale og det gastrointestinale epitelet er funksjonelt upermeabelt for insulin.

Etter mer enn to decennier med mislykket intensiv arbeid på nasal og oral protein- og peptidtilførsel, har lungene, som er naturlig permeable for noen proteiner, fått stor oppmerksomhet som en tilførselsport for insulin.

Sammenlignet med andre ikke-tradisjonelle tilførselsmåter som buccal, sublingual, nasal, rektal, og vaginal, er lungene, med sitt enorme overflateareal (70 m^2) for systemisk absorpsjon av medikamenter, meget attraktive organer når det gjelder systemisk tilførsel av proteiner og peptider. Pulmonaltilførsel av insulin kan redusere antall insulininjeksjoner som settes daglig hos millioner av pasienter med diabetes, som igjen kan føre til bedre compliance og gunstige langtidsresultater.

Faktorer som påvirker pulmonaltilførsel av insulin

Medikamentpartiklene passerer øvre luftveier og deretter nedre luftveier sammen med luft og ender til slutt opp i alveolene. Medikamentpartiklene går inn i lungene via transytosis. Det antas at absorpsjonshastigheten varierer i de forskjellige delene av lungene. Dette skyldes variasjonen i tykkelsen av mucosaoverflaten.

Flere faktorer, inkludert inhalasjonsmåte og kvaliteten på aerosol, påvirker avsetningen av medikamentene i luftveiene. De viktigste trekkene til inhalasjon som påvirker medikamentavsetning er inhalasjonsvolum, luftstrømhastigheten og enhver pustestopp som vedvarer på slutten av inspirasjon. Jo større inhalasjonsvolum, jo mer perifert partiklene vil bli distribuert i lungene. I kontrast til dette, vil økt luftstrømhastighet øke sjansen for at medikamentpartiklene setter seg i oropharynx eller i de store sentralluftveiene på grunn av partikkelkollisjon. I tillegg vil det å holde igjen pusten i en kort stund på slutten av inhalasjonen øke avsetningen i de mer perifere delene av lungene pga. gravitasjonssedimentering.

En viktig fysikalsk egenskap på aerosol er selve størrelsen på partiklene. Når partikkelstørrelsen øker fra rundt $2 \mu\text{m}$, blir avsetning i oropharynx og i de store luftveiene mer sannsynlig. Den ideelle størrelsen for pulmonaltilførsel av partikler inn i de dype

lungeregionene er mellom 1 og 5 μm i geometrisk diameter, når tettheten av partikkelen er 1 g/cm^3 . Men det er aerodynamisk diameter, ikke geometrisk, som bestemmer partikkelavsetning i lungene. Aerodynamisk diameter er et produkt av geometrisk diameter og kvadratroten av tettheten. Når partikkeltettheten øker, kan partikler som er større i geometrisk diameter avsettes i de dype lungeregionene.

Produkter under utvikling

Flere legemiddelfirmaer jobber med å utvikle pulmonale insulintilførselsprodukter. Disse produktene er i forskjellige utviklingsstadier og deles inn i to forskjellige grupper: 1) de som er i væskeform og 2) de som finnes i tørrpulver form. Begge administreres med forskjellige patenterte inhaleringssystemer. Alle produktene er basert på vanlig humaninsulin.

Det mest studerte insulinproduktet for pulmonaltilførsel er **Exubera**, en hurtigvirkende insulin i pulver form (partikkelstørrelse $< 7.5 \mu\text{m}$). Pulveret er pakket i forskjellige doseringer og tilføres ved hjelp av en spesialinhalator inn i lungene. Denne spesialinhalatoren lager en puls av komprimert luft, pulverinsulinet blir til en sky som går til en reservoar og blir inhalert. Denne luftskyen eliminerer høystrømseffekten av insulin på halsen og de øvre luftveiene, og man får en sakte, dyp inspirasjon for maksimal tilførsel til de dype lungeregionene. Dette produktet har blitt studert gjennomgående hos pasienter med type 1 og type 2-diabetes mellitus. Sammenlignet med vanlige humaninsulintyper som administreres ved subkutan injeksjon, ligger biotilgjengeligheten av dette produktet på ca. 10%.



AERx Insulin Diabetes Management System (AERx iDMS) bruker en væskeform av humaninsulin. Denne tilførselsenheten har et unik hjelpesystem som gjør at pasienter kan puste optimalt og på lik måte hver gang. Medikamentet blir kun tilført i lungene når pusteteknikken er riktig. Denne egenskapen finnes ikke på noen andre insulinaerosol som er under utvikling. Denne enheten har også et datanedlastingssystem, som gir informasjon om pasientens administrering og pusteteknikk. AERx iDMS har

blitt studert hos pasienter med type 1 og type 2-diabetes, og biotilgjengeligheten av insulinet har blitt regnet ut til å være ca. 13-17%. Datasystemet gir også verdifull informasjon til legene om dosering og compliance.

Andre pulmonal insulintilførselssystemer, som ProMaxx, AIR, Spiros og Techosphere, er også under utforskning. **ProMaxx** bruker en teknologi som lager 1-5 μm store mikrosfærer, og medikamentet kan tilføres umiddelbart eller gi en lengre medikamentfrigjøring over minutter eller måneder. Dette produktet har vist en utmerket in vitro-stabilitet.

AIR bruker en patentert teknologi som tilbereder store porøse mikropartikler. Tettheten av partiklene er mindre enn 0,4 g/cm^3 , som gjør at partikler over 5 μm i geometrisk diameter kan

gå inn i de dype lungeregionene. I en sammenligning med små, ikke-porøse insulinpartikler, har disse store porøse partiklene 24 ganger lenger virkningsvarighet (4 timer mot 96 timer).

Technosphere Insulin System består av sfæriske partikler og 18% insulin i krystallisert tørrpulverform. Den aerodynamiske diameteren av partiklene er 0,4–5,8 μm . En kommersiell tilgjengelig astmainhalator var brukt til å administrere TIS insulin i et studie, og biotilgjengeligheten var da regnet ut til å være 15–26%. I et annet studie med radiomerket partikler, viste det at TIS insulin var jevnt fordelt gjennom hele overflaten av begge lungene.



Det nyeste pulmonal insulinproduktet under utvikling er **Aerodose insulin**. Dette produktet bruker en patentert væskeform av insulin. Man bruker en inhalator som blir aktivert av pusting, og i inhalatoren er det en kassett som pasienten kan justere dosen med basert på deres insulinkrav. Dette produktet har blitt studert hos en liten gruppe pasienter med type 2-diabetes, som viste den relative biotilgjengeligheten av inhalert Aerodose til rundt 21%. På tross av lovende resultater, klarte Aerogen Corporation ikke å skaffe seg en finansiell partner og utviklingen ble derfor satt på hold i januar -03.

Farmakokinetiske forskjeller mellom inhalert og subkutan administrert insulin

Inhalert insulin blir absorbert mye raskere (maks konsentrasjon oppnås i løpet av 49–65 minutter) enn insulin tilført subkutan (maks konsentrasjon oppnås i løpet av 119 minutter) hos mennesker. Tiden det tar å oppnå maksimal insulinkonsentrasjon i blodet etter inhalasjon er nesten lik den tiden det tar med subkutan injeksjon av de to hurtigvirkende DNA-rekombinant insulinanaloger, insulin lispro (Humalog) og insulin aspart (Novolog). Virkningsvarigheten av inhalert insulin er dog noe lengre enn det av subkutan administrering av insulin lispro eller aspart (4–6 timer mot 3–5 timer henholdsvis), men er noe kortere enn virkningsvarigheten til subkutan vanlig humaninsulin (4–6 timer mot 4–8 timer henholdsvis).

Den raske absorpsjonen som følge av inhalasjon tyder på at hurtig glykemisk kontroll ved måltider kan oppnås med inhalert insulin, på samme måte som hurtigvirkende rekombinant insulinanaloger. Det er derfor mulig at med pulmonal insulintilførsel kan pasienter inhalere en dose 5–10 minutter før et måltid for å oppnå adekvat glykemisk kontroll i stedet for 20–30 minutter før som er nødvendig med subkutan insulininjeksjon. Men inhalert insulin bør brukes i kombinasjon med en daglig injeksjon av langtidsvirkende insulin pga. den kortere virkningstiden etter absorpsjon gjennom den pulmonale veien.

Virkningseffekten av inhalert insulin er noe lavere enn subkutan injeksjon fordi man ved pulmonal insulintilførsel mister en del av medikamentet i inhalatoren eller i munnen ved inhalasjon. Før insulinet kommer ned til absorpsjonsoverflaten i lungene, vil det være tap av medikament i halsen og ikke-absorberende overflater i de øvre luftveiene. Ved inhalasjon kommer bare 20–30% av den tilførte dosen ned i de perifere lungeregionene for systemisk absorpsjon. Rundt 25–50% av en inhalert insulindose blir igjen i inhalatoren eller går direkte eller indirekte (ved bronkialcilietransport) inn i oropharynx og blir svelget.

Uansett inhalatormekanisme for pulmonaltilførsel er biotilgjengeligheten av inhalert insulin relativt lav (<20%), så det må en veldig høy dose til, ca. 8-9 ganger større enn subkutan dose, for å oppnå den samme blodglukosesenkende effekten. Den høye oralinhalerte insulindosen kan føre til at det blir betraktelig høyere kostnader pr. behandling, og legemiddelfirmaene har ennå ikke uttalt seg om dette.

Absorpsjonen av inhalert insulin kan muligens bli påvirket av alder eller av sykdom i de øvre luftveiene. Men i et studie med unge (18-45 års alder) og eldre (≥ 65 års alder) pasienter med type 2-diabetes var absorpsjonen på ca. samme nivå etter én enkel inhalasjon av insulin med AERx iDMS, men mindre glukosereduksjon var imidlertid rapportert hos de eldre pasientene. I et annet lignende studie med AERx iDMS fant man heller ingen signifikant forskjell i absorpsjonsgraden med hensyn på alder. Det finnes ennå ikke noen studier som viser absorpsjon hos pasienter med vanlige lungesykdommer, f.eks. astma og cystisk fibrose. Pasienter med astma eller cystisk fibrose kunne muligens vise betydelige forandringer i alveolar avsetning av inhalert insulin.

Absorpsjonen kan også bli påvirket av røyking. Ut i fra studier som er gjort (f.eks. Becker et al.), anbefales det at pasienter med diabetes bør slutte å røyke før og under behandling med inhalerbar insulin for ikke å få uforutsette resultater av behandlingen. Videre studier er nødvendig for å finne ut effekten av røyking på farmakokinetikken og effektivitet av oralinhalert insulin hos diabetikere.

Sikkerhet og bivirkninger

En bekymring for mange klinikere er muligheten for langtidseffekter ved intraalveolar insulinavsetning i lungene, siden insulin har som kjent en vekstfremmende egenskap. Sikkerhet av inhalert insulin har blitt studert i stor utstrekning, men likevel har ikke langtidssikkerheten av disse produktene blitt fastslått enda. Til dags dato har kliniske data ikke vist økt cellulærproliferasjon eller vekstfremming hos pasienter som får oral inhalasjonsinsulin, men disse studiene har ikke pågått lenger enn fire år. På samme måte har korttidsdata (12 uker) ikke vist noen betydelige forandringer i lungefunksjonen hos type 2-diabetikere som får preprandial inhalert insulin av vanlig humantype via AERx iDMS i kombinasjon med NPH-insulin ved sengetid.

Den viktigste bekymringen av disse produktene er den immunologiske sikkerheten. Den høye dosen av inhalasjonsinsulin som blir tilført ned i den store alveoloverflaten vil aktivere immunforsvaret i lungene, med humoral og cellulær immunitet og dannelse av antiinsulin-antistoff som følge. Produksjon av antiinsulin-antistoff finner også sted ved subkutan insulinadministrering. Hovedårsaken til at det dannes antistoffer er pga. urenheter i medikamentene. Okseinsulin er for eksempel mer immunogenisk enn svininsulin, og humaninsulin er den minst immunogeniske blant de kommersielt tilgjengelige insulinprodukter. I et studie av Heinemann L. førte humaninsulinantistoff til en lokal allergisk reaksjon hos 2% av pasientene. Det er også vist at kontinuerlig subkutan insulinfusjon er mer immunogenisk enn bare noen injeksjoner pr. dag. Og uansett hvilket pulmonal tilførselssystem man bruker, gir inhalerbar insulin mer produksjon av antistoff sammenlignet med subkutan injeksjon.

Heise et al har utgitt en rapport om deres randomisert klinisk forsøk som evaluerte effekten av antistoffer utviklet etter inhalerbar insulinterapi. I deres undersøkelse var det 45 pasienter med

type 1-diabetes som ble randomisert til å få NPH-insulin ved sengetid og preprandial administrering av enten subkutan insulin av humantype eller inhalasjonsinsulin i 24 uker. Gruppen som fikk behandling med Exubera viste betydelig høyere antiinsulin antistoffkonsentrasjon, men blodglukosenivåene og de generelle metabolske effektene var så å si likt mellom de to gruppene. Dette viser at insulinantistoff ikke har stor betydning for den postprandial glukosekontrollen.

Hvordan ser pasientene på inhalerbar insulin som behandlingsmetode?

Det er vist i flere kliniske forsøk med inhalerbar insulin at pasientene er stort sett veldig positive til dette. Foreløpige data fra forsøkene tyder på at pasienter som har gått over til inhalerbar insulin fra insulininjeksjoner viser høyere nivå av compliance og bedre glykemisk kontroll.

I et nyere studie av Freemantle et al er det sett nærmere på hvordan pasienter reagerer på denne nye behandlingsmetoden. Studiet ble gjennomført i 7 forskjellige land. Type 2-diabetikere som ikke fikk blodglukosen under kontroll med kostholdsendring eller oral terapi ble delt i 2 grupper randomisert. Disse to gruppene (A og B) fikk en gjennomgåelse av tilgjengelige behandlingstilbud, men gruppe B fikk i tillegg informasjon om inhalerbar insulin som et behandlingsalternativ. Pasientene ble så spurt om å velge en behandlingsform (inkludert ingen endring i deres behandling).

Hos gruppe B var det 43,2% av deltagerne som valgte en behandlingsmetode med insulin, mot bare 15,5% i gruppe A. Inhalerbar insulin var den mest valgte behandlingsmåten i gruppe B på 35,3%. Dette tyder på at med introduksjon av inhalerbar insulin kan flere pasienter være villige til å forsøke behandling med insulin.

Inkretinhormonene GIP og GLP-1

– terapeutisk bruk hos type 2-diabetikere

Inkretinhormoner er definert som intestinale hormoner som frigjøres ved næringsinntak som stimulerer glukose-indusert insulinrespons. Det er hovedsakelig to peptidhormoner hos mennesker som står for den inkretinske effekten, nemlig "gastric inhibitory polypeptide" (GIP) og "glucagon-like peptide -1" (GLP-1). Deres effekter er medierte via binding til spesifikke reseptorer, til dels muligens også via nevralt modulering. Både GIP og GLP-1 blir degradert til inaktive metabolitter av enzymet dipeptidyl-peptidase-IV (DPP-IV).

Gastric inhibitory polypeptide (GIP)

GIP er en 42-aminosyrepeptid som er produsert i og sekretet av enteroendokrine K-celler. Disse cellene finnes for det meste i duodenum og i proksimal jejunum. Sekresjonen stimuleres hovedsakelig av karbohydrat- og lipidrike måltider. Etter matinntak kan plasma GIP-nivå øke 10-20 ganger det vanlige. Halveringstiden er vist til å være ca. 7 minutter hos friske individer, og ca. 5 minutter hos type 2-diabetikere. GIP blir degradert av DPP-IV til en inaktiv form uten inkretineffekt og som muligens kan til og med virke som en GIP-antagonist.

Man trodde først at GIP hadde en hemmende effekt på gastrointestinalmotorikken og på syresekretjonen og derfor navnet "gastric inhibitory polypeptide", men videre studier har ikke gitt holdepunkter for dette hos mennesker, bare ved dyreforsøk.

Ved å bruke GIP-reseptorantagonister, GIP-peptidantagonister og GIP-reseptor knockout-mus har man klart å vise de fysiologiske effektene av GIP. Å blokkere GIP-binding til deres reseptorer fører til svakere glukoseavhengig insulinsekresjon hos rotter og mus etter oral glukosebelastning. Tilførsel av GIP-antagonister reduserer betraktelig postprandial insulinsekresjon hos rotter. GIP-reseptor knockout mus viser normale fastende glukoseverdier, men de har mild glukoseintoleranse etter oral glukosebelastning.

Elahi og kollegene har demonstrert at GIP infusjon gir insulinsekresjon bare ved forhøyede blodsukkerverdier. GIP stimulerer heller ikke glukagonfrigjøring hos mennesker, verken under euglykemisk eller hyperglykemiske tilstander. Effekten av GIP ser ut til å være en viktig mekanisme for postprandial insulinsekresjon, men ikke til å ha noe særlig betydning under faste.

GIP har også andre egenskaper enn de inkretine. GIP stimulerer betacelleproliferasjon. I dyreforsøk har man vist at GIP spiller en viss rolle for lipidmetabolismen, men det samme har man ikke klart å vise hos mennesker. GIP har også muligens en forskyndende effekt på ventrikkeltømmingen, i motsetning til hva man trodde i begynnelsen (gastric inhibitory).

Glucagon-like peptide -1 (GLP-1)

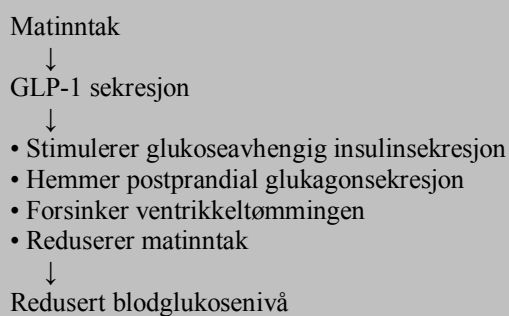
GLP-1 er en 30/31 aminosyrepeptid som er produsert i og sekretet av enteroendokrine L-celler, lokalisert hovedsakelig i ileum og kolon (det finnes også L-celler i duodenum og jejunum). Som for GIP, finnes det reseptorer for GLP-1 i de langerhanske øyene, hjernen, hjertet,

nyrene og den gastrointestinale traktus. GLP-1 nivået øker svært raskt få minutter etter matinntak, og tydelig sammenheng med insulinsekresjonen kan sees. Akkurat som GIP, stimulerer GLP-1 bare insulinsekresjon ved forhøyede blodglukosekonsentrasjoner. GLP-1 har kortere halveringstid enn GIP, bare ca. 2 minutter hos både friske individer og type 2-diabetikere.

GLP-1 har mange biologiske effekter, og de fleste av GLP-1s effekter som har vært påvist i dyreforsøk har også blitt demonstrert i studier med mennesker. GLP-1 har en stor betydning for insulinsekresjon ved oral glukoseinntak, og både i studier med dyr og mennesker med bruk av GLP-1-reseptorantagoniser er det holdepunkter for at GLP-1 er nødvendig for normal glukosetoleranse. GLP-1 øker ikke bare insulinsekresjonen, men hemmer også glukagonsekresjonen ved euglykemisk eller hyperglykemisk tilstand. Som GIP, stimulerer også GLP-1 betacelleproliferasjon. GLP-1 sakter ned ventrikkeltømmingen i forsøk med både dyr og mennesker, og det gjør at mat kommer saktere ned i tarmene, med nedsatt postprandial glukosenivå som resultat.

Det er også stor interesse rundt GLP-1s rolle som regulator av matinntak og kroppsvekt. Ved tilførsel av GLP-1-reseptorantagonister har man sett økt matinntak hos rotter, mens med agonister har man sett redusert matinntak med påfølgende vekttap. Reduksjon av matinntak kan forklares ut fra GLP-1s forsinkende effekt på ventrikkeltømmingen, som kan forlenge metthetsfølelsen noe.

GLP-1s effekter:



En sammenligning mellom hormonene GIP og GLP-1:

	GIP	GLP-1
Sekrert av	K-celler, hovedsakelig i duodenum og proksimal jejunum	L-celler, hovedsakelig i ileum og kolon
Stimulert av	Oral næringsinntak	Oral næringsinntak
Degradert av	DPP-IV	DPP-IV
Effekt på insulinsekresjon	Stimulerende	Stimulerende
Effekt på ventrikkeltømming	Muligens akselererende	Forsinkende
Effekt på betacelleproliferasjon	Stimulerende	Stimulerende
Effekt på glukagonsekresjon	Ingen av betydning	Hemmende
Effekt på matinntak	Ingen av betydning	Reduserende
Effekt på insulinsensitivitet	Ukjent	Øker muligens sensitiviteten
Sekresjon ved type 2-diabetes	Bevart	Nedsatt
Insulinotropisk respons ved eksogent tilførsel ved DM type 2	Nedsatt	Bevart

Inkretine hormoner og type 2-diabetes mellitus

Generelt sett er GIP-sekresjonen bevart hos individer med type 2-diabetes sammenlignet med friske personer. Men i forsøk med eksogen tilførsel av GIP vises det en markert reduksjon i GIPs insulinotropisk aktivitet hos type 2-diabetikere, dvs. nedsatt påvirkning på insulinsekresjon, sammenlignet med ikke-diabetikere. Denne nedsatte effekten er mest markert i fase 2 av insulinsekresjon, og dette er vist hos flere forskjellige pasientgrupper, inkludert vanlige type 2-diabetere, diabetikere som følge av kronisk pankreatitt, MODY3-diabetikere og nylig diagnostiserte type 2-diabetikere.

I motsetning til GIP, er biologisk aktiv GLP-1 funnet til å være redusert hos overvektige, insulinresistente type 2-diabetikere. I forsøk med standardmåltider hos type 2-diabetikere ser man at det er nedsatt GLP-1-respons og nedsatt insulinsekresjon sammenlignet med ikke-diabetikere. Man mener at det lavere nivået av sirkulerende GLP-1 kommer av nedsatt sekresjon og ikke økt degradering av GLP-1.

En annen ting til forskjell fra GIP, viser det seg at eksogen tilførsel av GLP-1 har fortsatt like god stimulerende effekt på insulinsekresjonen som hos ikke-diabetikere. Effekten av GLP-1 er bevart både ved faste og postprandialt. GLP-1-tilførsel stimulerer betacellefunksjonen og insulinsekresjonen både hos individer med nedsatt glukosetoleranse og type 2-diabetes, men det er usikkert hvorvidt GLP-1 har noen direkte effekter på insulinsensitiviteten.

Medikamenter under utvikling

Det er stor interesse omkring inkretinhormonenes potensielle bruk som antidiabetika. Det er i dag to typer medikamenter man forsker på, inkretinmimetika og DPP-IV hemmere.

Inkretinmimetika (GIP- og GLP-1-analoger) har de samme antihyperglykemiske effektene som inkretinhormonene, som å stimulere den glukose-avhengige insulinsekresjonen. Et problem i å utvikle medikamenter i denne gruppen er deres peptidform, som gjør at disse ikke kan tas oralt.

GIP-analoger

Som nevnt over, har GIP en insulinotropisk effekt på betacellene i pankreas. Men i tillegg har GIP også en stimulerende effekt på betacelleproliferasjonen. Funksjonelle GIP-reseptorer har også blitt påvist i adipocytter, og i dyreforsøk er de vist å kunne stimulere glukosetransport, øke fettsyresyntesen og stimulere lipoprotein lipaseaktivitet. Det er derfor stor interesse for å utnytte GIP-analoger i den medikamentelle behandlingen av type 2-diabetes.

Imidlertid er det flere problemer knyttet til terapeutisk bruk av GIP. GIP har kort halveringstid i sirkulasjon i kroppen pga. rask degradering til inaktive metabolitter av DPP-IV. De inaktive metabolittene kan til og med ha en antagonisk effekt på GIP-reseptorene.

Pga. dette har man prøvd å utvikle GIP-analoger som er DPP-IV-resistente. De mest lovende analogene er de som er modifisert ved Tyr-1 posisjonen. De har lengre halveringstid, og i dyreforsøk har de vist bedre insulinotropisk effekt med lavere blodglukosenivåer.

GLP-1-analoger

I motsetning til GIP, er den insulinotropiske effekten av GLP-1 bevart hos type 2-diabetikere, også ved eksogen tilførsel. Dette, i tillegg til GLP-1s egenskaper som å hemme den postprandiale glukagonsekresjon og å sakke ned ventrikkeltømmingen, gjør GLP-1-analoger meget interessante til terapeutisk bruk hos type 2-diabetikere. Flere studier med GLP-1-behandling hos type 2-diabetikere har vist bedring i glukoseavhengig insulinsekresjon, blodglukosereduksjon, postprandial glukagonreduksjon, bedret betacellefunksjon og saktere ventrikkeltømming.

Det finnes flere GLP-1-analoger under kliniske undersøkelser. En av disse heter liraglutid, en GLP-1-derivat modifisert til å motstå DPP-IV-nedbryting. Halveringstiden er forlenget til hele 12-14 timer. I flere dyreforsøk med rotter har man kunnet påvise effekter som redusert matinntak, redusert kroppsvekt, betacelleproliferasjon, økt insulinsekresjon, redusert glukagonsekresjon og forsinket ventrikkeltømming. Hos friske personer etter subkutan injeksjon av GLP-1-analoger har man sett økt insulinsekresjon under glukosebelastningstest. Dog var det også rapportert små bivirkninger som hodepine, svimmelhet, kvalme og oppkast.

Exenatid

Den mest kjente og mest studerte inkretinmimetika i dag er exenatid. Exenatid er et naturlig peptid som kan finnes i spyttet til firfislen *heloderma suspectum*. Den har en aminosyresekvens som er 53% lik som GLP-1. Den er resistent mot DPP-IV og har lengre halveringstid enn GLP-1. Den binder til GLP-1-reseptorer og fungerer som en GLP-1-analog med alle de effektene som GLP-1 viser.

Tidligere i år ble exenatid godkjent for bruk i USA som behandling mot type 2-diabetes. Nyere kliniske forsøk har bekreftet exenatids virkning hos type 2-diabetikere, med bedre glukosetoleranse, lavere HbA1c-nivå, osv. Langtidsbruk av exenatid ga også signifikant bedring i lipidprofilen og lavere blodtrykk.

DPP-IV-hemmere

En naturlig måte på å forsterke inkretinaktivitet vil jo være å hindre nedbrytingen av de endogene inkretinhormonene GIP og GLP-1, med andre ord, inhibering av DPP-IV enzymet.

I flere dyreforsøk har man vist ved bruk av DPP-IV-hemmere at virkningstiden til GIP og GLP-1 ble forlenget og glykemisk kontroll ble bedre. I kliniske forsøk med type 2-diabetikere har man funnet lavere blodglukose, med reduksjon av HbA1c på rundt -0,3% til -0,82%.

Det er imidlertid et betydelig problem med utviklingen av DPP-IV-hemmere. DPP-IV er et enzym som nedbryter flere andre hormoner enn GIP og GLP-1, bl.a. neuropeptid Y, endomorfine, peptid YY, GHRH, m.m. Uspesifikt hemming av DPP-IV vil føre til økning av de andre sirkulerende hormonene med uønskede resultater. Man forsker nå på måter å hindre nedbrytingen av GIP og GLP-1 med høy selektivitet.

Konklusjon og diskusjon

Forekomsten av type 2-diabetes stiger raskt i alle deler av verden, også i Norge. De viktigste årsakene til denne stigningen er den endrete alderssammensetningen, med flere eldre, kombinert med kostendring, mangel på mosjon og økende fedme.

Sykdommen er karakterisert ved insulinresistens i perifere vev og utilstrekkelig produksjon av insulin fra betacellene. Det er usikkert hvilke av disse faktorene som kommer først i det naturlige forløpet av sykdommen, men begge må være tilstede for at sykdommen skal oppstå.

Mangelfull insulinfrigjøring ved type 2-diabetes skyldes både genetiske og miljømessige årsaker. Miljøfaktorer som kan ha negative effekter på betacellenes insulinfrigjøring er overstimulering (som følge av insulinresistens og hyperglykemi), glukotoksitet (negative effekter av glukosemetabolitter) og lipotoksitet (negative effekter av forhøyede fettsyrenivåer).

Når blodsukkernivået er for høyt over lang tid, vil dette i seg selv minske insulinsekresjonen. Høyt blodsukker har en toksisk virkning på betacellene. Derfor vil en reduksjon av blodsukkernivået, enten ved mosjon, kostendring eller medikamentell behandling, øke betacellenes insulinproduksjon.

Overvektige personer er meget utsatt for å få insulinresistens. De har mye viseralfett, som er resistent mot den antilipolytiske effekten av insulin og kan derfor frigjøre store mengder av frie fettsyrer. Overskudd av sirkulerende frie fettsyrer fører til insulinresistens i leveren og i musklene. I leveren vil økte mengder av sirkulerende frie fettsyrer føre til økt glukoneogenese, og den skrur ikke av sin glukoseproduksjon selv når mengden insulin i serum øker. I muskler vil også økte mengder av sirkulerende frie fettsyrer føre til nedsatt insulinmediert glukoseopptak.

Diabetesbehandling

Hovedmålene i diabetesbehandling er å gi personer med diabetes et best og lengst mulig liv, hvor fysiske, psykiske og sosiale ulemper av sykdommen reduseres til et minimum, og å forebygge akutte komplikasjoner og senkomplikasjoner.

Behandlingen av type 2-diabetes i dag går ut på å først informere pasientene om sykdommen og lære dem om riktig kosthold. De som er overvektige skal motiveres til mer fysisk aktivitet og eventuell endring av uheldig livsstil. Når både kostholdsveiledning og livsstilsendring ikke fører fram til mål, er det nødvendig med medikamentell behandling i tillegg.

Peroral antidiabetika

Vi kan dele diabetesmedikamentene i perorale antidiabetika og insulin. Tradisjonen er å starte med de perorale medikamentene før man eventuelt starter med insulin. Men det er ikke alltid klart om hvilke medikamentene man skal velge, og hva man skal starte med først.

En rasjonell fremgangsmåte er å gi medikamenter til de overvektige som øker insulinfølsomheten, da det er insulinresistens som dominerer hos disse, og insulinotrope medikamenter til pasienter hvor insulinmangel er hovedproblemet, særlig type 2-diabetikere som ikke er spesielt overvektige. For eksempel metformin til den første gruppen og

sulfonylureapreparater til den andre gruppen. Disse to medikamentgruppene er velkjente med god klinisk dokumentasjon, og man har god erfaring med disse i bruk.

Ut i fra de data som man har nå fra kliniske forsøk, er den blodsukkersenkende effekten av sulfonylureapreparater, metformin, repaglinid og glitazoner omtrent lik og større enn for acarbose. Preparatene repaglinid og glitazonene er relativt nye og er vesentlig dyrere enn de tradisjonelle sulfonylureapreparatene og metformin.

Bruk av ett medikament alene er ofte ikke nok til å holde blodsukkernivået i kontroll over lengre tid. Man må ofte kombinere de forskjellige perorale medikamentene før man eventuelt begynner med insulin. Kombinasjonen med metformin og sulfonylurea er velprøvd, men alternative kombinasjoner som sulfonylurea og acarbose, metformin og acarbose, metformin og repaglinid, metformin og rosiglitazon kan også være aktuelle. Når man skal vurdere hvilken kombinasjon man skal velge, bør dette gjøres i samråd med pasientene. De ulike medikamentene har hver sin bivirkningsprofil. Hvis pasienten tåler en medikamentgruppe dårlig, kan man prøve å velge en annen kombinasjon.

Insulin

Når livsstilsendring og perorale antidiabetika ikke lenger er tilstrekkelig for å holde blodsukkeret under kontroll, er det nødvendig å starte med insulinbehandling. Det finnes mange ulike insulinregimer, og de vanligst brukte insulintypene er middels langsomtvirkende insulin (NPH), hurtigvirkende insulin og hurtigvirkende insulinanalog. Ulike kombinasjoner av hurtigvirkende og middels langsomtvirkende insulin (premixs) finnes også..

Det er vanlig å starte insulinbehandling med en eller to doser NPH-insulin eller premiksinsulin. Dersom dette ikke er nok, legges det gjerne til hurtigvirkende insulin/insulinanalog til hovedmåltid eller flere måltider (mangeinjeksjonsbehandling). Målet er hele tiden å forsøke å oppnå så god blodsukkerkontroll som mulig, og man skal gå videre opp i "behandlingstrappen" når blodsukkernivået blir for høyt.

PPAR-agonister

Glitazonene (også kalt tiazoledindioner), rosiglitazon og pioglitazon, er relativt nye medikamenter for behandling av type 2-diabetes. De hører til gruppen PPAR γ -agonister og reduserer insulinresistensen, blodsukkernivået, insulinnivået og nivået av frie fettsyrer. De har i tillegg effekt på lipidmetabolisme og inflammasjonsmarkører. PPAR α -agonister virker positivt på dyslipidemi, spesielt når det er lav HDL kolesterol og forhøyede triglyserider, og kan redusere kardiovaskulær risiko. Man forsker også på PPAR δ s rolle når det gjelder kontroll av lipidmetabolismen, glukosemetabolismen og fedme.

Diabetikere og personer med nedsatt insulinfølsomhet har høy risiko for hjerte- og karsykdom. Medikamenter som påvirker flere risikofaktorer samtidig kan være interessante for disse. PPAR γ -aktivering påvirker karvegg og kardiovaskulære risikofaktorer, og kan derfor bidra til redusert ateroskleroseutvikling. Dual PPAR α/γ -agonister er under utprøving og virker som et lovende produkt. Det kombinerer den insulinsensitiverende effekten av PPAR γ og PPAR α 's effekt på dyslipidemi. Pan-PPAR-agonister er også under utvikling.

Inhalerbar insulin

En annen ny spennende produktgruppe er de inhalerbare insulintypene. Et problem med insulinbehandling i dag er nettopp alle de injeksjonene som pasientene må gå gjennom hver dag. Ved administrering via inhalasjon kan pasientene slippe en god del ubehag, og mange

flere kan da være motivert til å begynne med insulinbehandling. Inhalert insulin blir absorbert raskere enn injeksjoner, og dette gir kortere ventetid mellom administrering og måltid. Dog er virkningstiden av inhalert insulin kort, så man kan fortsatt trenge en daglig injeksjon med langtidsvirkende insulin.

Til tross for at dette er et lovende konsept, har det også sine svakheter. Den største ulempen med inhalasjonsmetoden, er at opptakseffektivitet bare er på 8-25 %. Dette innebærer et tap på 80-90 % av den opprinnelige insulindosen. Kostnadene ved å administrere insulin som aerosol kan bli minst 10 ganger kostnadene ved å benytte injeksjoner. Dette har enda ikke legemiddelfirmaene avklart noe om.

Dessuten er inhalasjonsmetoden et problem i seg selv, da man ikke kan være sikker på hvor mye av insulinet når ned til lungenes absorpsjonsflate etter hver inhalasjon. Men som nevnt, er dette fortsatt under utvikling. Konseptet virker veldig spennende, og forhåpentligvis kan firmaene utvikle løsninger hvor man får en akseptabel opptakseffektivitet og til et rimelig prisnivå. Nye aerosolløsninger kan også bidra til en mer konsistent insulinopptak.

Inkretinmimetika

Inkretinhormonene GIP og GLP-1 er viktige for å stimulere insulinsekresjon som svar på oralt glukoseinntak. Inkretinaktivitet er som kjent mangelfull ved type 2-diabetes, og det er derfor et område hvor farmakologisk intervensjon er aktuell. Tidligere i år ble exenatid godkjent for bruk i USA som behandling mot type 2-diabetes. Nyere kliniske forsøk har vist bedre glukosetoleranse, lavere HbA1c-nivå, osv. ved bruk av exenatid hos type 2-diabetikere. Langtidsbruk av exenatid ga også signifikant bedring i lipidprofilen og lavere blodtrykk. Andre inkretinmimetika og DPP-IV-hemmere er også under utvikling. Inkretinhormonene har en stimulerende effekt på betacellene med økt insulinsekresjon og profilering av betacellene. Vi kan nok vente oss flere medikamenter fra denne gruppen i nærmeste framtid.

Hva vi synes...?

Når det gjelder de perorale antidiabetika, er den tradisjonelle medikamentet metformin sannsynligvis fortsatt det beste alternativet for personer med "mild" diabetes hvis man klarer å holde blodsukkeret på et tilfredstillende nivå ved monoterapi. Det har få bivirkninger og er det eneste medikamentet i UKPDS-studien som viste seg å kunne påvirke dødeligheten.

Sulfonylureapreparatene bør bare brukes tidlig i forløpet, og bør helst unngås hos de som er overvektige med en dominerende komponent av insulinresistens. Disse preparatene har også den ulempen at de kan føre til hypoglykemi ved uriktig bruk. Overstimulering av betacellene i lengre tid er også lite gunstig, da det kan gi irreversible negative effekter.

Glinider er som sulfonylurea også insulinfrisettere, men de gir mindre risiko for alvorlig hypoglykemi. Man kan bruke disse i monoterapi i forbindelse med måltider ved behov. De har også fordelen av å kunne brukes ved alvorlig nyresvikt. Ulempen er jo at de er relativt dyre og fåes ikke på blå resept uten søknad.

Man kommer vel ikke utenom insulinbehandling før eller senere ved type 2-diabetes. Når man ser på alle de forskjellige penner, pumper og insulinregimene som finnes, er det lett å bli forvirret, for å ikke si frustert med tanke på alle de injeksjonene hver dag. Å regulere blodsukkeret med insulin etter behov er ikke like enkelt for alle, og mange sliter med følinger eller høye HbA1c-verdier hele tiden. Det er her de inhalerbare insulintypene kan bli et spennende alternativ. Man slipper å sette så mange injeksjoner hver dag, og virkningen av

inhalasjonsinsulin inntreffer også raskere enn injeksjoner. Men vi tror det vil ta noen år før vi får se disse på markedet i Norge, da de fortsatt har en del store mangler og er klinisk ikke dokumentert godt nok.

Glitazonene har vært i bruk i Norge en stund nå, og det er ingen tvil om at de er gode medikamenter. PPAR-agonistene har i tillegg til deres blodsukkersenkende effekt også andre positive påvirkninger, bl.a. på dyslipidemi og den aterosklerotiske prosessen. Problemet er at de er svært dyre i forhold til metformin, og man får ingen refusjon ved bruk av glitazoner som monoterapi.

Inkretinmimetika virker meget interessante, da de stimulerer insulinsekresjon og i tillegg også stimulerer betacellenes proliferasjon. Men disse, som inhalerbar insulin, er fortsatt under relativt tidlig utvikling, og det vil ta flere år før man kan se disse i bruk i Norge som standardbehandling.

Vi nevnte innledningsvis at "Det er jo ønskelig at de nye medikamentene skal være økonomiske i bruk, ha bedre glukoseregulerende effekt, ingen eller få bivirkninger, enkle i bruk og gi bedre compliance og ha god dokumentasjon fra kliniske studier". Dessverre er det ingen medikament som tilfredstiller alle disse kravene enda (kanskje litt vel for mye å be om... man kan jo ikke få alt i både pose og sekk). Men det er definitivt stor utvikling på diabetesfronten, og vi er spent på hva vi har i vente i årene fremover!

Litteraturliste

Terje Møinichen, Ingvild Grendstad.
Diabeteshåndboken.
2004. Gyldendal.

Tor Claudi, Kristian Midthjell, John Cooper, Cecilie Daae, Kristian Furuseth, Kristian F. Hanssen.
NSAMs handlingsprogram for diabetes 2005.

Norges Diabetesforbund
www.diabetes.no

Vanita R. Aroda, Robert R. Henry.
"Incretin Hormones in Diabetes and Metabolism"
2004. Medscape.

Jody Dushay, Martin J Abrahamson.
"Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review"
2005. Medscape.

Bart Staels, Jean-Charles Fruchart.
"Therapeutic Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists"
2005. Medscape.

Daniel J. Drucker, Jennifer L. Estall.
"New Insights Into the Role of Incretins in the Treatment of Diabetes"
2005. Medscape.

Tarun K. Mandal.
"Inhaled Insulin for Diabetes Mellitus"
2005. Medscape.

Per Thorsby, Bente Kilhovd, Reidun Sletmo, Sissel Martinsen, Kåre I. Birkeland.
"Blodsukkersenkende behandling ved type 2-diabetes"
2000. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Ingegerd Frøyshov Larsen.
"Diabetes hos ikke-vestlige innvandrere"
2000. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Valdemar Grill.
"Hvorfor er betacellenes insulinfrigjøring mangelfull ved type 2-diabetes?"
2000. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Jak Jervell.
"Diabetes i et internasjonalt perspektiv"
2000. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Kåre I. Birkeland.
"Glitazoner – et nytt behandlingsprinsipp ved diabetes"
2001. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Inger Hjørdis Bleskestad, Kåre I. Birkeland.
"Forskjeller mellom perorale antidiabetika"
2003. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Tom Sundar.
"Uavklart om inhalerbar insulin"
2003. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Elisabeth Qvigstad.
"Forebygging av type 2-diabetes - en oversikt"
2004. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Lars Christian Stene, Kristian Midthjell, Anne Karen Jenum, Svein Skeie, Kåre I. Birkeland, Eiliv Lund, Geir Joner, Grethe S. Tell, Henrik Schirmer.
"Hvor mange har diabetes mellitus i Norge?"
2004. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Ingrid Os.
"PPAR γ -agonister - antidiabetika med gunstig effekt på kardiovaskulær risiko?"
2005. Tidsskrift for Den norske lægeforening.

Anne Karen Jenum
"Diabetes hyppig blant innvandrere fra Sør-Asia"
2005. Folkehelseinstituttet.

American Diabetes Association
www.diabetes.org

Etterord

Vi skrev i forordet at: ”Forhåpentligvis vil vi lære masse om diabetes og behandling av den gjennom denne oppgaven...”. Nå som vi er ferdige, føler vi at vi kan en god del mer om sykdommen diabetes mellitus, dens patofysiologi og behandling, og om hva vi kan ha i vente i årene fremover av nye medikamenter.

Det har vært mange timer foran PC’en, utallige Coca Cola og Battery-bokser har gått tapt, og flere års forbruk med sjokolade har fulgt med. Vi to, som begge er asiater og har det genetiske grunnlaget, kan vel regne med å få diabetes i nær fremtid. Da er det jo passende at vi har lært så mye om behandlingen allerede.

Som medisinstudenter og fremtidige leger, føler vi at vi nå er bedre rustet til å håndtere pasienter med type 2-diabetes senere i arbeidslivet. Nå er vi klare til å svare på spørsmål fra våre slektninger og bekjente med diabetes (som det ikke er mangel på) om sykdommen. Og så håper vi selvfølgelig at vi får en diabetespasient når vi kommer opp i muntlig eksamen i 12. semester ☺

Vi vil til slutt takke våre kjære, for at de ventet på oss hjemme mens vi jobba for harde livet i PC-stua. Ikke minst må vi også takke vår veileder Jan O. Gordeladze, for hans tålmodighet med oss og veiledningen hans. Og selvfølgelig studiekonsulent Brit Bjune, som ga oss noen uker ekstra, slik at vi fikk fullføre dette ”mesterverket”.

Vi håper at denne oppgaven kan være til hjelp for våre medstudenter i fremtiden!

Wai Joe Chan / Zahir Hussain Shah